201607923

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201607923 A

(43)公開日： 中華民國 105 (2016) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：104122500 (22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl.： *C07D209/96 (2006.01)* *C07D405/06 (2006.01)*
C07D409/08 (2006.01) *C07D409/14 (2006.01)*
A61K31/403 (2006.01) *A61P25/04 (2006.01)*

(30)優先權：2014/07/15 歐洲專利局 EP 14002438.1

(71)申請人：歌林達有限公司 (德國) (DE)
德國

(72)發明人：偉格特 阿妮塔 WEGERT, ANITA (DE)；諾特 貝爾特 NOLTE, BERT (DE)；林斯 克勞斯 LINZ, KLAUS (DE)；哈爾芬格 史蒂芬妮 HARLFINGER, STEPHANIE (DE)；柯格勒 巴比特 馮尼 (DE)；拉特克里弗 保爾 RATCLIFFE, PAUL (GB)；泰爾 芙瑞茲 THEIL, FRITZ (DE)；格羅葛 歐勒咖 (DE)；巴勞恩 比吉特 BRAUN, BIRGIT (DE)

(74)代理人：徐火明；李品佳

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 346 頁

(54)名稱

被取代之氮螺環（４・５）癸烷衍生物

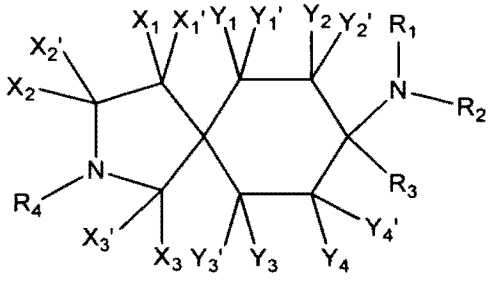
SUBSTITUTED AZASPIRO(4.5)DECANE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於對 μ-型類鴉片受體和類鴉片孤兒受體(ORL1)具有親和性之被取代之螺環環己烷衍生物，及其製備方法，含有上述化合物之藥品，及上述化合物用於製備藥品之用途。

The invention relates to substituted spirocyclic cyclohexane derivatives which have an affinity for the μ opioid receptor and the ORL1 receptor, processes for the preparation thereof, medicaments containing these compounds and the use of these compounds for the preparation of medicaments.

特徵化學式：



(I)

201607923

發明摘要

※ 申請案號：104122500

※ 申請日：104、7、13　　※IPC 分類：C07D209/96 (2006.01)
C07D405/06 (2006.01)
C07D409/08 (2006.01)
C07D409/14 (2006.01)
A61K31/403 (2006.01)
A61P25/04 (2006.01)

【發明名稱】被取代之氮螺環(4.5)癸烷衍生物

Substituted azaspiro (4.5) decane derivatives

【中文】

本發明係關於對 μ-型類鴉片受體和類鴉片孤兒受體(ORL1)具有親和性之被取代之螺環環已烷衍生物，及其製備方法，含有上述化合物之藥品，及上述化合物用於製備藥品之用途。

【英文】

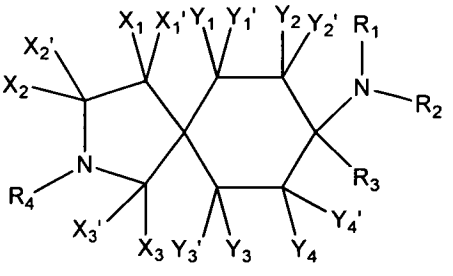
The invention relates to substituted spirocyclic cyclohexane derivatives which have an affinity for the μ opioid receptor and the ORL1 receptor, processes for the preparation thereof, medicaments containing these compounds and the use of these compounds for the preparation of medicaments.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(　)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵之化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】被取代之氮螺環(4.5)癸烷衍生物

Substituted azaspiro (4.5) decane derivatives

【技術領域】

【0001】 本發明係關於對 μ-型類鴉片受體和類鴉片孤兒受體(ORL1)具有親和性之被取代之螺環環己烷衍生物，及其製備方法，含有上述化合物之藥品，及上述化合物用於製備藥品之用途。

【先前技術】

【0002】 對 μ-型類鴉片受體和類鴉片孤兒受體(ORL1)具有親和性之螺環環己烷衍生物，於先前技術中已被揭露。有關於此，下列文獻之全文可做爲參考，例如，WO2004 / 043967，WO2005 / 063769，WO2005 / 066183，WO2006 / 018184，WO2006 / 108565，WO2007 / 124903，WO2008 / 009416，WO2008 / 101659，WO2009 / 118169 和 WO2009 / 118173。

【0003】 然而，上述已知之化合物在各方面並不能令人滿意，有需要性質上可比較或更好之其他化合物。

【0004】 在適當之結合測定法中，該等已知化合物有時對 hERG 離子通道、L 型鈣離子通道(苯烷胺類(phenylalkylamine)，苯並硫氮呼(benzothiazepine)，二氫吡啶(dihydropyridine)之結合位置)，或對 BTX(batrachotoxin)(箭毒蛙毒素)測定法中鈉離子通道表現出某種程度之親和力，這些皆可以各別被解釋爲心血管副作用之徵兆。此外，許多該等已知化合物在水性介質中僅呈現低溶解度，這可以產生不良之影響，尤其是針對生體可用率。而且，該等已知化合物之化學穩定度常常不夠好，因此有時無法表現出適當之 pH 值，UV 或氧化之安定性，這些情形都可能會有

不良之影響，尤其是針對貯存之安定性及口服生體可用率。再者，該等已知化合物在某些情況下具有不利之 PK/PD(藥動學/藥效學)特性，其可能會於，例如，長時間作用下出現。

【0005】 該等已知化合物之代謝穩定性似乎也需要改進，經過改善後之代謝穩定性可以增加生體可用率。與藥品攝取、排泄有關之運輸分子之間，具有微弱或毫無交互作用，同樣也會被視爲生體可用率得到改善，及與藥品有較低之交互作用。此外，與涉及藥品分解、排泄有關之酵素之間，交互作用應盡量減低，因爲這種試驗結果亦表示在任何情況下，可預期較低或完全沒有藥品交互作用。

【0006】 又，已知化合物有一些副作用，尤其是煩躁不安，鎮靜及多尿，這係因其對κ-型類鴉片受體(kappa opioid receptor)有時只呈現低選擇性之結合。此外，已知化合物似乎與其他副作用相關，特別是呼吸抑制，便秘及成癮，這係因其對μ-型類鴉片受體有時呈現非常高之親和力。

【發明內容】

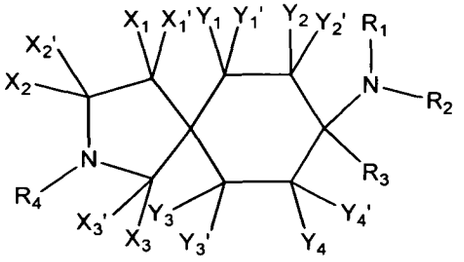
發明之摘要

【0007】 本發明之目的係提供適用於製藥用途之化合物，其具有比先前技術中化合物更佳之優點。

【0008】 此目的經由本發明申請專利範圍之標的來達成。

【0009】 令人訝異地現已知道，對μ-型鴉片劑受體及類鴉片孤兒受體(ORL 1)具有親和力之被取代之螺環環己烷衍生物可以製備。

【0010】 本發明係關於具有通式(1)之化合物：



(I)

【0011】 其中 Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及 Y_4'各自彼此獨立地由氫(-H)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、醛基(-CHO)、R_0基($-R_0$)、R_0基羰基($-C(=O)R_0$)、醛基(-C(=O)H)、羧基(-C(=O)-OH)、R_0羧酸酯基($-C(=O)OR_0$)、氨基羰基($-C(=O)NH_2$)、R_0基胺基羰基($-C(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基羰基($-C(=O)N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、R_0氧基($-OR_0$)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0基醯氧基($-OC(=O)R_0$)、R_0氧基醯氧基($-OC(=O)OR_0$)、R_0基胺基醯氧基($-OC(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基醯氧基($-OC(=O)N(R_0)_2$)、巰基(-SH)、R_0基硫基($-SR_0$)、磺酸基($-SO_3H$)、R_0基氧硫基或R_0基磺醯基($-S(=O)_{1-2}-R_0$)、氨基氧硫基或氨基磺醯基($-S(=O)_{1-2}NH_2$)、氨基($-NH_2$)、R_0基胺基($-NHR_0$)、二R_0基胺基($-N(R_0)_2$)、三R_0基三級-胺基($-N^+(R_0)_3$)、二R_0基亞硝基($-N^+(R_0)_2O^-$)、R_0基醯胺基($-NHC(=O)R_0$)、R_0氧基醯胺基($-NHC(=O)OR_0$)、氨基醯胺基($-NHC(=O)NH_2$)、R_0基胺基醯胺基($-NHC(=O)NHR_0$)及二R_0基胺基醯胺基($-NHC(=O)N(R_0)_2$)等組成之組群中所選出；最好各自彼此獨立地由氫、氟、氯、氰基、含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基($-C_{1-8}$-aliphatic)、被一含1至8個碳原子(C_{1-8})脂肪烴殘基取代之胺基所取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基($-C_{1-8}$-aliphatic-NHC_{1-8}-aliphatic)、被二含1至8個碳原子(C_{1-8})脂肪烴殘基取代之胺基所取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基($-C_{1-8}$-aliphatic-$N(C_{1-8}$-aliphatic$)_2$)、含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基之硫

基(-S-C_{1-8}-aliphatic)、芳香硫基(-S-aryl)、芳香基、被芳香基取代之含 1 至 8 個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)等組成之組群中所選出；或 Y_1 及 Y_1'，或 Y_2 及 Y_2'，或 Y_3 及 Y_3'，或 Y_4 及 Y_4'合起來代表橋氧基(=O)；

【0012】 X_1、X_1'，X_2、X_2'，X_3 和 X_3' 各自彼此獨立地代表氫(-H)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、三氟甲基(-CF_3)、R_5 基氧基(-OR_5)、R_5 基硫基(-SR_5)、R_5 基磺醯基(-SO_2R_5)、R_5 基氧基磺醯基(-$S(=O)_2OR_5$)、氰基(-CN)、R_5 基羧酸酯基(-$COOR_5$)、R_5 基胺基羰基(-$CONR_5$)、R_6 基 R_7 基胺基(-NR_6R_7)，或 R_0 基(-R_0)；或 X_1 及 X_1'，或 X_2 及 X_2'，或 X_3 及 X_3'合起來代表橋氧基(=O)；

【0013】 或 X_1 及 X_2，或 X_2 及 X_3 合起來代表亞乙基至亞己基(-$(CH_2)_{2-6}$-)、其中各別之氫原子也可以被氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、三氟甲基(-CF_3)、R_5 基氧基(-OR_5)、氰基(-CN)或含 1 至 6 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic)所取代；或 X_1 及 X_1'，或 X_2 及 X_2'或 X_3 及 X_3'合起來代表含 1 個 3 至 6 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-6}-cycloaliphatic)，其中各別之氫原子也可以被氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、三氟甲基(-CF_3)、R_5 基氧基(-OR_5)、氰基(-CN)或含 1 至 6 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic)所取代；

【0014】 R_0 各自獨立地代表含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含 3 至 12 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被含 3 至 12 個碳原子(C_{3-12})之環脂肪烴殘基取代之含 1 至 8 個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含 1 至 8 個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含 1 至 8 個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)、被含 1 至 8 個碳原子(C_{1-8})之

脂肪烴殘基取代之含 3 至 8 個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-C_{1-8}-aliphatic)、被芳香基取代之含 3 至 8 個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含 3 至 8 個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8} -cycloaliphatic-heteroaryl)；

【0015】 R_1 及 R_2 彼此獨立地代表氫原子或 R_0 基(-R_0)；或 R_1 及 R_2 合起來代表氧聯二亞乙基(-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-)、R_8 基亞胺基二亞乙基(-$CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2$-)或亞丙基至亞己基(-$(CH_2)_{3-6}$-)；

【0016】 R_3 代表 R_0 基(-R_0)；

【0017】 R_4 代表氫原子或 R_{11} 基 Z 基(-Z-R_{11})，其中 Z 可以不存在或爲羰基(-C(=O)-)，氧硫基(-S(=O)-)或磺醯基 (-$S(=O)_2$-)；且 R_{11} 代表含 1 至 6 個碳原子(C_{1-6})之烷基(-C_{1-6}-alkyl)，含 3 至 6 個碳原子(C_{3-6})之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)或爲被含 3 至 6 個碳原子(C_{3-6})之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)，其中在含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)組群中，環上之碳原子可被氧原子取代，而且含 1 至 6 個碳原子(C_{1-6})之烷基(-C_{1-6}-alkyl)、含 3 至 6 個碳原子(C_{3-6})之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)、或被含 3 至 6 個碳原子(C_{3-6})之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)可爲未取代、被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、巯基(-SH)、含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之烷基氧基(-O-C_{1-3}-alkyl)及含1至3個碳原子(C_{1-3})之烷基硫基(-S-C_{1-3}-alkyl)等組成之組群中所選出；其中含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之烷基(-C_{1-3}-alkyl)可被氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、巯基(-SH)及甲硫基(-SCH_3)組成之組群中之一個或多個取代基取代；

【0018】 R_5 各自獨立地代表氫原子或 R_0 基(-R_0)；

【0019】 R_6 及 R_7 彼此獨立地代表氫原子或 R_0 基($-R_0$)；或 R_6 及 R_7 合起來代表氧聯二亞乙基($-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$)、R_{10} 基亞胺基二亞乙基($-CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2-$)或亞丙基至亞己基($-(CH_2)_{3-6}-$)；

【0020】 R_8 代表氫原子，R_0 基($-R_0$)或 R_0 基羰基($-C(=O)R_0$)；

【0021】 R_{10} 代表氫原子或含 1 至 6 個碳原子之脂肪烴殘基($-C_{1-6}$-aliphatic)；

【0022】 其中「脂肪烴殘基」分別爲一個支鍊或無支鍊，飽和或具有單一或多重不飽和，未被取代或被單次或多次取代之脂肪碳氫化合物基；

【0023】 「環脂肪烴殘基」分別爲一飽和或具有單一不飽和或多重不飽和，未被取代或被單次或多次取代，脂環，單環或多環之碳氫化合物基，環碳原子，其數目最好在特定之範圍內，例如「含 3 至 8 個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(C_{3-8} -cycloaliphatic)」最好爲一含有 3、4、5、6、7 或 8 個環碳原子；

【0024】 其中關於「脂肪烴殘基」及「環脂肪烴殘基」，「單次或多次被取代」應理解爲一或數個氫原子，被單次或多次取代，例如被取代 1 次、2 次、3 次或完全地被氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、醛基(-CHO)、橋氧基(=O)、R_0 基($-R_0$)、R_0 基羰基($-C(=O)R_0$)、醛基(-C(=O)H)、羧基(-C(=O)OH)、R_0 基羧酸酯基($-C(=O)OR_0$)、氨基羰基($-C(=O)NH_2$)、R_0 基胺基羰基($-C(=O)NHR_0$)、二 R_0 基胺基羰基($-C(=O)N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、R_0 基氧基($-OR_0$)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0 基醯氧基($-OC(=O)R_0$)、R_0 基氧基醯氧基($-OC(=O)-OR_0$)、R_0 基胺基醯氧基($-OC(=O)NHR_0$)、二 R_0 基胺基醯氧基($-OC(=O)N(R_0)_2$)、巰基(-SH)、R_0 基硫基($-SR_0$)、磺酸基($-SO_3H$)、R_0 基氧硫基或 R_0 基磺醯基($-S(=O)_{1-2}-R_0$)、氨基氧硫基或氨基磺醯基($-S(=O)_{1-2}NH_2$)、氨基($-NH_2$)、R_0 基胺基($-NHR_0$)、二 R_0 基胺基($-N(R_0)_2$)、三 R_0 基三級-胺基

($-N^+(R_0)_3$)、二 R_0 基亞硝基($-N^+(R_0)_2O^-$)、R_0 基醯胺基($-NHC(=O)R_0$)、R_0 基氧基醯胺基($-NHC(=O)OR_0$)、氨基醯胺基($-NHC(=O)NH_2$)、R_0 基胺基醯胺基($-NHC(=O)NHR_0$)、二 R_0 基胺基醯胺基($-NHC(=O)-N(R_0)_2$)、三 R_0 基矽烷基($-Si(R_0)_3$)、二(R_0 基氧基)磷醯基($-PO(OR_0)_2$)等組成之組群中所選出之取代基取代；

【0025】 「芳香基」各自獨立地代表具有至少含一芳香環之碳環系統，但在該環中不具雜原子，其中該芳香基可任選地與另外飽和，(部份)不飽和或芳香環系統融合在一起，且每個芳香基可以未被取代，單次或多次被取代，其中在芳香基之取代基可爲相同或不同，並且可以在該芳香基任意期望及可能之位置上；

【0026】 「雜芳香基」代表一含 5、6 或 7 元之環狀芳香族基，其包含 1、2、3、4 或 5 個相同或相異之雜原子，且該等雜原子係爲氮、氧或硫等原子；該雜環可爲未被取代或單次或多次被取代，其中如果於該雜環上發生取代時，該等取代基可爲相同或不同，且可在該雜芳香基任意期望及可能之位置上；其該雜環亦可爲雙環或多環系統之一部份。

【0027】 其中關於「芳香基」及「雜芳香基」，「單次或多次被取代」應理解爲該環系統之一或數個氫原子，單次或多次，被由氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、醛基(-CHO)、橋氧基(=O)、R_0 基($-R_0$)、R_0 基羰基($-C(=O)R_0$)、醛基(-C(=O)H)、羧基(-C(=O)OH)、R_0 基羧酸酯基($-C(=O)OR_0$)、氨基羰基($-C(=O)NH_2$)、R_0 基胺基羰基($-C(=O)NHR_0$)、二 R_0 基胺基羰基($-C(=O)N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、亞甲二氧基或亞乙二氧基($-O(CH_2)_{1-2}O-$)、R_0 基氧基($-OR_0$)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0 基醯氧基($-OC(=O)R_0$)、R_0 基氧基醯氧基($-OC(=O)-OR_0$)、R_0 基胺基醯氧基($-OC(=O)NHR_0$)、二 R_0 基胺基醯氧基($-OC(=O)N(R_0)_2$)、巯基(-SH)、R_0 基硫基($-SR_0$)、磺酸基($-SO_3H$)、R_0 基氧

硫基或R_0基磺醯基(-S(=O)$_{1-2}$-R_0)、氨基氧硫基或氨基磺醯基(-S(=O)$_{1-2}$$NH_2$)、氨基(-$NH_2$)、$R_0$基胺基(-NH$R_0$)、二$R_0$基胺基(-N($R_0$)$_2$)、三$R_0$基三級-胺基(-$N^+$ (R_0)$_3$)、二R_0基亞硝基(-N^+(R_0)$_2$$O^-$)、$R_0$基醯胺基(-NHC(=O)$R_0$)、$R_0$基氧基醯胺基(-NHC(=O)O$R_0$)、氨基醯胺基(-NHC(=O)$NH_2$)、$R_0$基胺基醯胺基(-NHC(=O)NH$R_0$)、二$R_0$基胺基醯胺基(-NHC(=O)-N($R_0$)$_2$)、三$R_0$基矽烷基(-Si($R_0$)$_3$)、二($R_0$基氧基)磷醯基(-PO(O$R_0$)$_2$)等組成之組群中所選出之取代基取代；其中任選存在下之氮環原子可各自被氧化(氮-氧化物)；

【0028】 其形式爲一單一之立體異構物或其混合物，游離化合物及/或其生理上可相容之鹽類及/或溶劑化物。

【0029】 於不同基，例如Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及Y_4'，之組合下，及於其取代基上之基，例如R_0基氧基(-OR_0)，R_0基醯氧基(-OC(=O)R_0)，R_0基胺基醯氧基(-OC(=O)NHR_0)之組合下，一取代基，例如R_0，於一物質用於兩種或數種基，可假設爲不同之含意，例如，-OR_0，R_0基醯氧基(-OC(=O)R_0)，R_0基胺基醯氧基(-OC(=O)NHR_0)。

【0030】 根據本發明製備之化合物呈現出對類鴉片孤兒受體(ORL 1)及/或μ-型類鴉片受體有良好之結合性。特別偏好類鴉片孤兒受體(ORL 1)及μ-型類鴉片受體。

【0031】 根據本發明製備之化合物對μ-型類鴉片受體偏好之Ki值最大爲500nM，更偏好最大值爲100nM或50nM，又更偏好之最大值爲10nM，最偏好之最大值爲1.0nM且尤其最大爲0.5nM。

【0032】 測定μ-型類鴉片受體Ki值之方法，已爲熟知本領域技術人士所知曉。該測定最好根據範例所述之方法來進行。

【0033】 根據本發明製備之化合物對類鴉片孤兒受體(ORL 1)偏好之Ki值最大爲500nM，更偏好之最大值爲100nM或50nM，又更偏好之最大值

爲10nM，最偏好最大值爲1.0nM且尤其最大爲0.75nM。

【0034】 測定類鴉片孤兒受體(ORL 1)Ki值之方法，已爲熟知本領域技術人士所知曉。該測定最好根據範例所述之方法來進行。

【0035】 根據本發明製備之化合物，不但對類鴉片孤兒受體(ORL 1)及μ-型類鴉片受體具有親和力，而且令人驚訝者爲，其藥理特性，與另外類鴉片受體之配體比較起來具有顯著之優點：

【0036】 1. 根據本發明製備之化合物在急性疼痛模型表現之活性，有時可與常見之第三級類鴉片相比較。然而，該等化合物同時又表現不同之處，即與傳統之μ-型類鴉片相較，其具有顯著較佳之耐受性。

【0037】 2. 在單發性及多發性神經病變引起之疼痛模型中，根據本發明製備之化合物比常見之第三級類鴉片表現出顯著較佳之活性，可歸因於類鴉片孤兒受體(ORL 1)及μ-型類鴉片組成之協同作用。

【0038】 3. 根據本發明製備之化合物，使用在罹患神經病變之動物身上，與常見之第三級類鴉片相較表現出顯著(最好完全分離)之止痛(antiallodynic)或抗痛覺過敏(antihyperalgesic)作用及抗傷痛效應(antinociceptive effect)。

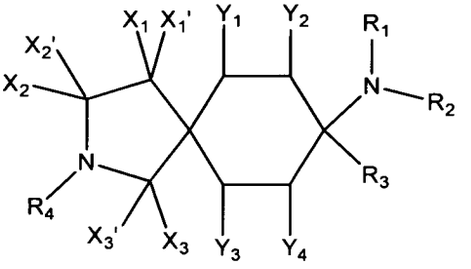
【0039】 4. 在罹患慢性發炎性疼痛之動物模型(特別是鹿角菜膠(carrageenan)，或CFA誘發之痛覺過敏，內臟炎症疼痛)中，根據本發明製備之化合物相較於常見之第三級類鴉片，對抗急性疼痛有顯著加強之作用。

【0040】 5. 根據本發明製備之化合物於有效治療劑量下，其典型μ-型類鴉片之副作用(特別爲呼吸抑制、由類鴉片誘發之痛覺過敏、生理依賴性/戒斷行爲、心理依賴性/成癮性等)，較常見之第三級類鴉片有顯著降低(或較佳爲未被觀察到之效果)。

【0041】 一方面基於降低μ-型類鴉片之副作用，另一方面基於增加對

慢性痛(最好爲由神經病變引起之疼痛)之療效，混合型之類鴉片孤兒受體(ORL 1)/μ-型類鴉片之促進劑因此較純μ-型類鴉片有顯著增加之安全範圍。這種情形因此可明顯增加治療疼痛症狀(較好爲慢性疼痛，更好爲神經病變引起之疼痛)時之「劑量區間」(therapeutic window)。

【0042】 本發明一受偏好之實施例，爲涉及具有通式(2)之化合物，即Y_1'，Y_2'，Y_3'及Y_4'各自爲氫原子：



(2)

【0043】 本發明另一受偏好之實施例，具有通式(2)之化合物，其中Y_1，Y_2，Y_3及Y_4 不爲氫原子。又另一受偏好之實施例，具有通式(2)之化合物， Y_1，Y_2，Y_3及Y_4 中有三個基不爲氫原子，其餘一基則爲氫原子；在另一受偏好之實施例中，具有通式(2)之化合物，Y_1，Y_2，Y_3及Y_4 中有兩個基不爲氫原子，而其餘兩個基則爲氫原子；又在另外一受偏好之實施例中，具有通式(2)之化合物，Y_1，Y_2，Y_3及Y_4 中有一個基不爲氫原子，其餘則爲氫原子。

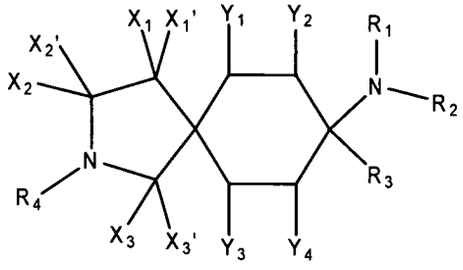
【0044】 根據本發明製備之化合物，一特別受偏好之實施例中，具有通式(2)之化合物， 其中Y_1，Y_2，Y_3 及 Y_4 各自代表氫原子。

【0045】 特別受偏好之化合物具有通式爲(1)及(2)，其中

【0046】 R_0各自獨立地代表含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含3至12個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳

香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被含3至12個碳原子(C_{3-12})之環脂肪烴殘基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)、被含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-C_{1-8}-aliphatic)、被芳香基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8} -cycloaliphatic-heteroaryl)；其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基($N(CH_3)_2$)等組成之組群中所選出。

【0047】 根據本發明，另一受偏好之實施例具有通式(2.1)之化合物：



(2.1)

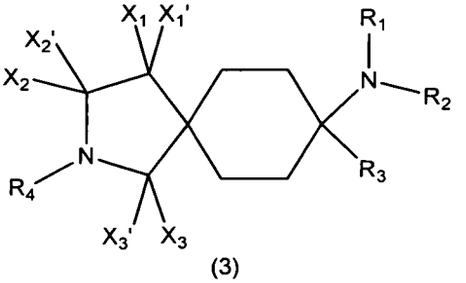
【0048】 具有通式(2)之特別受偏好化合物，其中：

【0049】 R_3代表含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被芳香基取代之含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-heteroaryl)或被含 5 至 6 個碳原子(C_{5-6})之

環脂肪烴殘基取代之含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-C_{5-6}-cycloaliphatic)；其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基($N(CH_3)_2$)等組成之組群中所選出。而且

【0050】 X_1，X_1'，X_2，X_2'，X_3和 X_3' 各自彼此獨立地代表氫(-H)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、三氟甲基(-CF_3)、R_5 基氧基(-OR_5)、R_5 基硫基(-SR_5)、R_5 基磺醯基(-SO_2R_5)、R_5 基氧基磺醯基(-$S(=O)_2OR_5$)、氰基(-CN)、R_5 基羧酸酯基(-$COOR_5$)、R_5 基胺基羰基(-$CONR_5$)、R_6基 R_7基胺基(-NR_6R_7)，或 R_0基(-R_0)；或 X_1及 X_1'，或 X_2及 X_2'，或 X_3及 X_3'合起來代表橋氧基(=O)。

【0051】 特別受偏好之化合物具有通式(3)，即 Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及 Y_4' 各自代表氫原子。

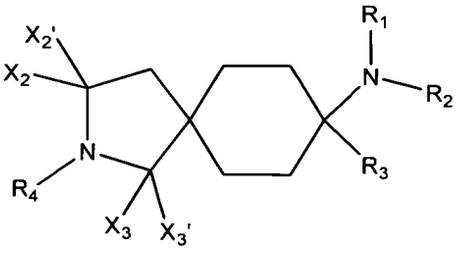


(3)

【0052】 又另一實施例其具有通式(3)之化合物，基X_1及X_1'中之一個代表氫原子，且另一個代表含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含3至12個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被含3至12個碳原子(C_{3-12})之環脂肪烴殘基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基

取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)、被含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-C_{1-8}-aliphatic)、被芳香基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8} -cycloaliphatic-heteroaryl)；其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基(N(CH_3)$_2$)等組成之組群中所選出。

【0053】 一受偏好之實施例係具有通式(3)之化合物，具有通式(3.1)之結構：



(3.1)

【0054】 在這些化合物具有通式(3)之相關實施例中，X_1及X_1'代表氫原子。

【0055】 特別受偏好之化合物具有通式(3.1)，其中 X_2，X_2'，X_3及X_3'代表氫原子，或X_2及X_2'，或X_3及X_3'合起來代表橋氧基(=O)。

【0056】 R_0各自獨立地代表含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含3至12個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被含3至12個碳原子(C_{3-12})之環脂肪烴殘基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基

(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic) 、被芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)、被含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-C_{1-8}-aliphatic)、被芳香基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含3至8個碳原子(C_{3-8})之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-heteroaryl)；其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基($N(CH_3)_2$)等組成之組群中所選出。

【0057】 R_1代表甲基(-CH_3)。

【0058】 R_2代表氫原子或甲基(-CH_3)；或

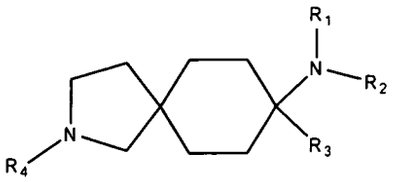
【0059】 R_1及R_2合起來形成一個環及代表亞丙基至亞丁基(-$(CH_2)_{3-4}$-)；及

【0060】 R_3代表含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被芳香基取代之含1至3個碳原子(C_{1-3})之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含1至3個碳原子(C_{1-3})之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-heteroaryl)或被含5至6個碳原子(C_{5-6})之環脂肪烴殘基取代之含1至3個碳原子(C_{1-3})之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-C_{5-6}-cycloaliphatic)；其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、

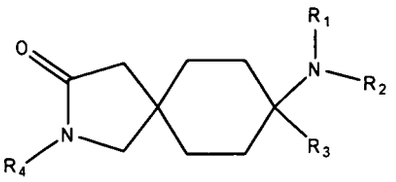
三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基(-$N(CH_3)_2$)等組成之組群中所選出。而且

【0061】 R_4代表氫原子或R_{11}基 Z 基(-Z-R_{11})，其中 Z 可以不存在或爲羰基(-C(=O)-)，氧硫基(-S(=O)-)或磺醯基(-$S(=O)_2$-)；且R_{11}代表含 1 至 6 個碳原子(C_{1-6})之烷基(-C_{1-6}-alkyl)，含 3 至 6 個碳原子(C_{3-6})之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)或爲被含 3 至 6 個碳原子(C_{3-6})之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)，其中在含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)中，環上之碳原子可被氧原子取代，而且含 1 至 6 個碳原子(C_{1-6})之烷基(-C_{1-6}-alkyl)、含 3 至 6 個碳原子(C_{3-6})之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)、或被含 3 至 6 個碳原子(C_{3-6})之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)可爲未取代、被一次或多次取代，其取代基可以各自獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、巯基(-SH)、含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之烷基氧基(-O-C_{1-3}-alkyl)及含1至3個碳原子(C_{1-3})之烷基硫基(-S-C_{1-3}-alkyl)等組成之組群中所選出；其中含 1 至 3 個碳原子(C_{1-3})之烷基(-C_{1-3}-alkyl)可被氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、巯基(-SH)及甲硫基(-SCH_3)組成之組群中之一個或多個取代基取代。

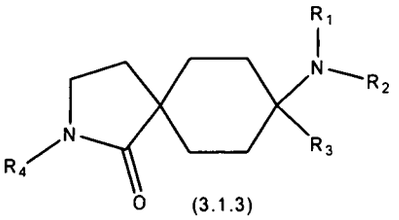
【0062】 受偏好之實施例係具有通式(3.1)之化合物，具有通式(3.1.1)，(3.1.2)，(3.1.3)，(3.1.4)，(3.1.5)或(3.1.6)之結構：



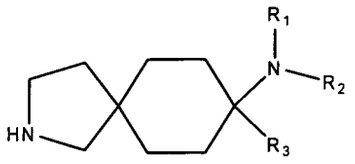
(3.1.1)



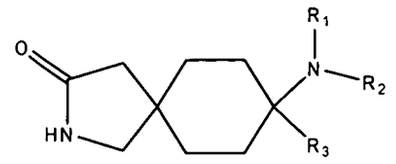
(3.1.2)



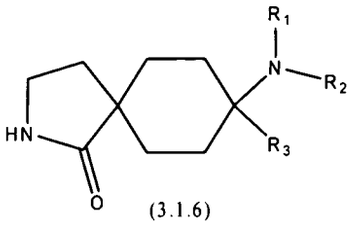
(3.1.3)



(3.1.4)

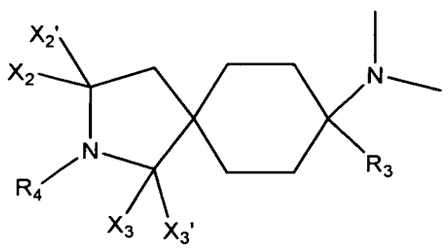


(3.1.5)



(3.1.6)

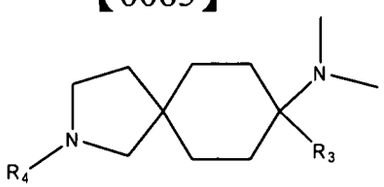
【0063】 與具有通式(4.1)之化合物相關之另一受偏好實施例，即R_1及R_2各自代表甲基(-CH_3)。



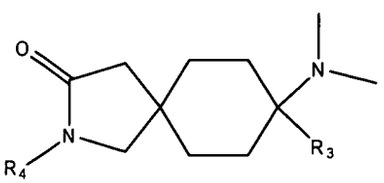
(4.1)

【0064】 受偏好之實施例爲具有通式(4.1)之化合物，具有通式(4.1.1)，(4.1.2)，(4.1.3)，(4.1.4)，(4.1.5)或(4.1.6)之結構：

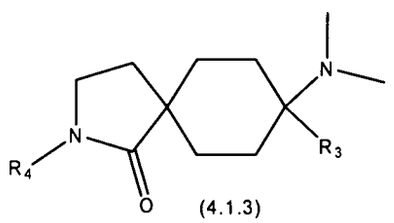
【0065】



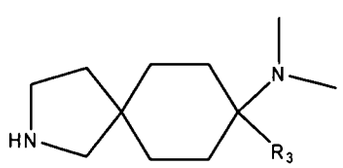
(4.1.1)



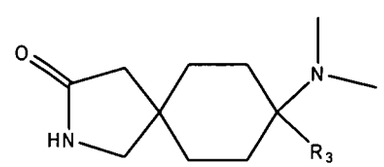
(4.1.2)



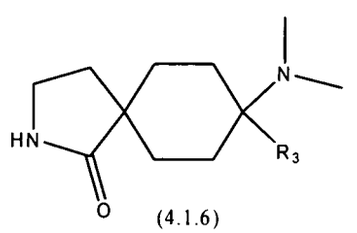
(4.1.3)



(4.1.4)



(4.1.5)



(4.1.6)

【0066】 較佳爲Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及Y_4'各自彼此獨立

地由氫(-H)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、氨基(-NH_2)、被含1至6個碳原子之脂肪烴殘基取代之胺基(-NH-C_{1-6}-aliphatic)、被含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基取代之胺基(-NH-C_{3-8}-cycloaliphatic)、被含1至6個碳原子之脂肪烴醇基取代之胺基(-NH-C_{1-6}-aliphatic-OH)、被二含1至6個碳原子之脂肪烴殘基取代之胺基(-N(C_{1-6}-aliphatic)$_2$)、被二含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基取代之胺基(-N(C_{3-8}-cycloaliphatic)$_2$)、被二含1至6個碳原子之脂肪烴醇基取代之胺基(-N(C_{1-6}-aliphatic-OH)$_2$)、硝基(-NO_2)、被含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基取代之胺基(-NH-C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、被含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-芳香基取代之胺基(-NH-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、被含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-雜芳香基取代之胺基(-NH-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、被芳香基取代之胺基(-NH-aryl)、被雜芳香基取代之胺基(-NH-heteroaryl)、巰基(-SH)、含1至6個碳原子脂肪烴殘基之硫基(-S-C_{1-6}-aliphatic)、含3至8個碳原子環脂肪烴殘基之硫基(-S-C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基之硫基(-S-C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-芳香基之硫基(-S-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-雜芳香基之硫基(-S-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、含芳香基之硫基(-S-aryl)、含雜芳香基之硫基(-S-heteroaryl)、羥基(-OH)、含1至6個碳原子脂肪烴殘基之氧基(-O-C_{1-6}-aliphatic)、含3至8個碳原子環脂肪烴殘基之氧基(-O-C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴醇基之氧基(-O-C_{1-6}-aliphatic-OH)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基之氧基(-O-C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-芳香基之氧基(-O-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-雜芳香基之氧基(-O-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、含芳香基之氧基

(-O-aryl)、含雜芳香基之氧基(-O-heteroaryl)、含1至6個碳原子脂肪烴殘基之醯氧基(-O-C(=O)C_{1-6}-aliphatic)、含3至8個碳原子環脂肪烴殘基之醯氧基(-O-C(=O)C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴醇基之醯氧基(-O-C(=O)C_{1-6}-aliphatic-OH)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基之醯氧基(-O-C(=O)C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-芳香基之醯氧基(-O-C(=O)C_{1-6}-aliphatic-aryl)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-雜芳香基之醯氧基(-O-C(=O)C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、含芳香基之醯氧基(-O-C(=O)aryl)、含雜芳香基之醯氧基(-O-C(=O)heteroaryl)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic)、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic)、被含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、芳香基、雜芳香基、含1至6個碳原子脂肪烴殘基之羰基(-C(=O)C_{1-6}-aliphatic)、含3至8個碳原子環脂肪烴殘基之羰基(-C(=O)C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基之羰基(-C(=O)C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-芳香基之羰基(-C(=O)C_{1-6}-aliphatic-aryl)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-雜芳香基之羰基(-C(=O)C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、含芳香基之羰基(-C(=O)aryl)、含雜芳香基之羰基(-C(=O)heteroaryl)、羧基(-CO_2H)、含1至6個碳原子脂肪烴殘基之酯基(-CO_2-C_{1-6}-aliphatic)、含3至8個碳原子環脂肪烴殘基之酯基(-CO_2-C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基之酯基(-CO_2-C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-芳香

基之酯基(-CO_2-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基-雜芳香基之酯基(-CO_2-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、含芳香基之酯基(-CO_2-aryl)、含雜芳香基之酯基(-CO_2-heteroaryl)等組成之組群中所選出；亦或Y_1及Y_1'，或Y_2及Y_2'，或Y_3及Y_3'，或Y_4及Y_4'合起來代表橋氧基(=O)。

【0067】 更偏好Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及Y_4'各自彼此獨立地由氫、氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic)、被具有一含1至6個碳原子脂肪烴殘基之胺基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-NHC_{1-6}-aliphatic)、被具有二含1至8個碳原子脂肪烴殘基之胺基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-N(C_{1-8}-aliphatic)$_2$)、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic)、被具有含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-a1iphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、含1至8個碳原子脂肪烴殘基之硫基(-S-C_{1-8}-aliphatic)、含芳香基之硫基(-S-aryl)、芳香基(-aryl)或雜芳香基(-heteroaryl)等組成之組群中所選出。

【0068】 特別偏好Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及Y_4'各自彼此獨立地由氫、氟、氯、含1至6個碳原子之烷基(-C_{1-6}-alkyl)、含2至6個碳原子之烯基(-C_{2-6}-alkenyl)、被具有一含1至6個碳原子烷基之胺基取代之含1至6個碳原子之烷基(-C_{1-6}-alkyl-NH-C_{1-6}-alkyl)、被具有二含1至6個碳原子烷基之胺基取代之含1至6個碳原子之烷基(-C_{1-6}-alkyl-N(C_{1-6}-alkyl)$_2$)、芳香基、被芳香基取代之含1至6個碳原子之烷基(-C_{1-6}-alkyl-aryl)、含1至6個碳原子之烷硫基(-S-C_{1-6}-alkyl)及芳香基硫基(-S-aryl)等組成之組群中所選出。

【0069】 在一受偏好之實施例中，基Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，

Y_4及Y_4'中至少一個不是氫原子，其餘之基則代表氫原子。

【0070】 特別偏好Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及Y_4'分別代表氫原子。

【0071】 最好X_1，X_1'，X_2，X_2'，X_3和X_3' 各自彼此獨立地代表氫(-H)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、R_6 基R_7 基胺基(-NR_6R_7)、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic)、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)或被含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)，或X_1及X_1'，或X_2及X_2'，或X_3 及X_3'合起來代表橋氧基(=O)；或X_1及X_2，或X_2及X_3合起來代表亞乙基至亞己基(-$(CH_2)_{2-6}$-)；或X_1及X_1'合起來代表含3至6個碳原子之環脂肪烴殘基(C_3-C_6-cycloaliphatic)，最好爲一個含3至6個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)。

【0072】 受偏好之化合物中尤其還可以 X_1，X_1'，X_2，X_2'，X_3 和 X_3' 各自彼此獨立地代表氫原子、含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)、芳香基(-aryl)或芳香基經由含 1 至 3 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-)(橋)所鍵結；或 X_1 和 X_1'，或 X_2 和 X_2'，或 X_3 和 X_3'合起來代表橋氧基(=O)。

【0073】 特別偏好，X_1，X_1'，X_2，X_2'，X_3和X_3'各自彼此獨立地代表氫原子、甲基(-CH_3)、苯基(phenyl)或苯甲基(benzyl)，尤其氫原子，或X_1及X_1'，或X_2及X_2'，或X_3 及X_3'合起來代表橋氧基(=O)。

【0074】 非常特別偏好，X_1，X_1'，X_2，X_2'，X_3和X_3'代表氫原子，或X_2及X_2'，或X_3 及X_3'合起來代表橋氧基(=O)。

【0075】 於一受偏好之實施例中，X_2及X_2'合起來代表橋氧基(=O)，且X_1，X_1'，X_3和X_3'代表氫原子。

【0076】 在另一受偏好之實施例中，X_3和X_3'合起來代表橋氧基(=O)，且X_1，X_1'，X_2及X_2'代表氫原子。

【0077】 在一另外受偏好之實施例中，X_1，X_1'，X_2，X_2'，X_3和X_3'代表氫原子。

【0078】 R_0最好各自獨立地代表含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含3至12個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被含3至12個碳原子(C_{3-12})之環脂肪烴殘基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)；在這方面，被含3至12個碳原子(C_{3-12})之環脂肪烴殘基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)意指基含3至12個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)各自經由一含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-)之雙價橋所鍵結；被芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)之受偏好例子爲苯甲基(-CH_2-C_6H_5)，苯乙烯基(-CH=CH-C_6H_5)及苯乙基(-CH_2CH_2-C_6H_5)。被雜芳香基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基

(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)之受偏好例子爲甲基吡啶基(-CH_2-pyridyl)；被含3至12個碳原子(C_{3-12})之環脂肪烴殘基取代之含1至8個碳原子(C_{1-8})之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)之受偏好例子爲甲基環戊基(-CH_2-cyclopentyl)。

【0079】 最好R_1及R_2彼此獨立地代表氫原子、含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic)、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、被含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)或被雜芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)；或R_1及R_2合起來形成一個環且代表氧聯二亞乙基(-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-)、R_8基亞胺基二亞乙基(-$CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2$-)或亞丙基至亞己基(-$(CH_2)_{3-6}$-)。

【0080】 更偏好R_1及R_2彼此獨立地代表氫原子、含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)；或R_1及R_2合起來形成一個環且代表氧聯二亞乙基(-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-)、R_8基亞胺基二亞乙基(-$CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2$-)或亞丙基至亞己基(-$(CH_2)_{3-6}$-)，其中R_8基最好代表氫原子或含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)。

【0081】 尤其受偏好之化合物中，R_1及R_2彼此獨立地代表甲基(-CH_3)或氫原子，然而其中R_1及R_2不同時代表氫原子；或R_1及R_2形成一個環且代表亞丙基至亞丁基(-$(CH_2)_{3-4}$-)。

【0082】 非常特別受偏好之化合物爲其中R_1及R_2代表甲基(-CH_3)。

【0083】 最好R_3代表含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)；或代表芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)或含3至8個碳

原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic)分別通過一含1至3個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-)基團所鍵結。

【0084】 最好R_3代表含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)；各自飽和或不飽和，未被取代或被一次或多次取代；其取代基爲羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)或乙氧基(-OC_2H_5)；芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)；其等各自飽和或不飽和，未被取代或被一次或多次取代；其取代基爲(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)或二甲胺基(-$N(CH_3)_2$)；或代表被一含1至3個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-)基團所鍵結之含5至6個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{5-6}-cycloaliphatic)。

【0085】 最偏好R_3代表芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)； 分別未被取代或被一次或多次取代；其取代基爲氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)或二甲胺基(-$N(CH_3)_2$)；或代表被一含1至3個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-)基團所鍵結之含5至6個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{5-6}-cycloaliphatic)。

【0086】 特別偏好者爲R_3代表乙烯基(-vinyl)、乙基(-ethyl)、丙烯基(allyl)、丙基(-propyl)、丁基(-butyl)、戊基(-pentyl)、己基(-hexyl)、庚基(-heptyl)、環戊基(-cyclopentyl)、環己基(-cyclohexyl)、苯基(-phenyl)、苯甲基(-benzyl)、萘基(naphthyl)、蒽基(anthracenyl)、噻吩基(thiophenyl)(-thienyl)、苯並噻吩基(benzothiophenyl)、呋喃基(furyl)、苯並呋喃基(benzofuranyl)、苯並二氧戊烷基(benzodioxolanyl)、吲哚基(indolyl)、茚滿基(indanyl)、苯並二噁烷基(benzodioxanyl)、吡咯基(pyrrolyl)、吡啶基(pyridyl)、

嘧啶基(pyrimidyl)或吡嗪基(pyrazinyl)，其等分別爲未被取代，或被一次或多次取代；或代表含5至6個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{5-6}-cycloaliphatic)、苯基、萘基、蒽基、噻吩基、苯並噻吩基、吡啶基、呋喃基、苯並呋喃基、苯並二氧戊烷基、吲哚基、茚滿基、苯並二噁烷基、吡咯基、嘧啶基、三唑基(triazolyl)或吡嗪基，其等分別被一飽和，未分支之含1至3個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic)所鍵結，且分別爲未被取代，被一次或多次取代。

【0087】 又更偏好者爲R_3代表丙基、丁基、戊基、己基、苯基、苯乙基(phenethyl)、噻吩基(thiophenyl)、吡啶基(pyridyl)、三唑基(triazolyl)、苯並噻吩基(benzothiophenyl)或苯甲基，其等分別爲被取代，或未被取代；特別偏好者爲丙基、3-甲氧基丙基(3-methoxypropyl)、丁基、戊基、己基、苯基、3-甲基苯基(3-methylphenyl)、3-氟苯基(3-fluorophenyl)、苯並[1,3]間二氧呃基(benzo[1,3]-dioxolyl)、噻吩基(thienyl)、5-甲基噻吩-2-基(-5-methylthiophen-2-yl)、苯並噻吩基、4-氯苯甲基(4-chlorobenzyl)、苯甲基、3-氯苯甲基(3-chlorobenzyl)、4-甲基苯甲基(4-methylbenzyl)、2-氯苯甲基(2-chlorobenzyl)、4-氟苯甲基(4-fluorobenzyl)、3-甲基苯甲基(3-methylbenzyl)、2-甲基苯甲基(2-methylbenzyl)、3-氟苯甲基(3-fluorobenzyl)、2-氟苯甲基(2-fluorobenzyl)、1-甲基-1,2,4-三唑基(1-methyl-1,2,4-triazolyl)或苯乙基。

【0088】 最偏好者爲R_3代表苯基、苯甲基或苯乙基，其等在環上分別未被取代，或被一次或數次取代；或代表含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)、含4至6個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{4-6}-cycloaliphatic)、吡啶基(pyridyl)、噻吩基(thienyl)、噻唑基(thiazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、1,2,4-三唑基(1,2,4-triazolyl)或苯並咪唑基(benzimidazolyl)，其等爲未被取代，或被一次或數次取代。

【0089】 特別偏好者爲R_3代表苯基、苯甲基、苯乙基、噻吩基(thienyl)、吡啶基(pyridyl)、噻唑基(thiazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、1,2,4-三唑基(1,2,4-triazolyl)、苯並咪唑基(benzimidazolyl)或苯甲基，其等爲未被取代，或被氟、氯、溴、氰基(-CN)、甲基、乙基、氨基、硝基($-NO_2$)、巯基(-SH)、三氟甲基($-CF_3$)、羥基(-OH)、甲氧基($-OCH_3$)、乙氧基($-OC_2H_5$)或二甲基胺基($-N(CH_3)_2$)取代一次或數次；或代表乙基、正丙基、2-丙基、丙烯基(allyl)、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、環戊基或環己基，其等分別爲未被取代，或被羥基(-OH)、甲氧基($-OCH_3$)或乙氧基($-OC_2H_5$)取代一次或數次。

【0090】 特別偏好者爲R_3代表苯基或噻吩基(thienyl)，分別爲未被取代，或被氟、氯、甲基取代一次；或代表乙基、正丙基、正丁基、乙烯基(-vinyl)、或丙烯基(allyl)，其等爲未被取代，或被甲氧基($-OCH_3$)、羥基(-OH)或乙氧基($-OC_2H_5$)(尤其被甲氧基或乙氧基)取代一次或數次。

【0091】 在另外受偏好之實施例中，R_3代表一個基由苯基、苯甲基、及2-噻吩基(2-thienyl)等組成之組群中所選出，其等分別爲未被取代，或被由氟、氯、溴、氰基(-CN)、甲基、乙基、氨基、硝基($-NO_2$)、巯基(-SH)、三氟甲基($-CF_3$)、羥基(-OH)、甲氧基($-OCH_3$)、乙氧基($-OC_2H_5$)及二甲基胺基($-N(CH_3)_2$)等組成之組群中，彼此獨立地選出之取代基取代一次或數次。

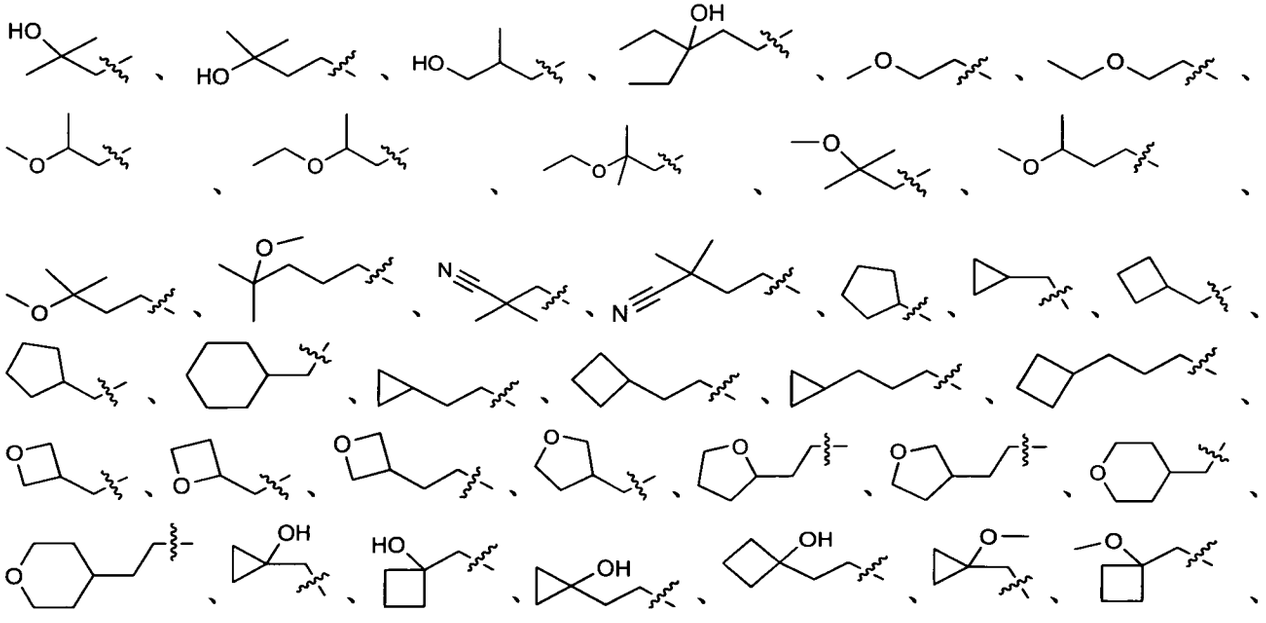
【0092】 最好R_4代表氫原子或R_{11}基Z基($-Z-R_{11}$)，其中

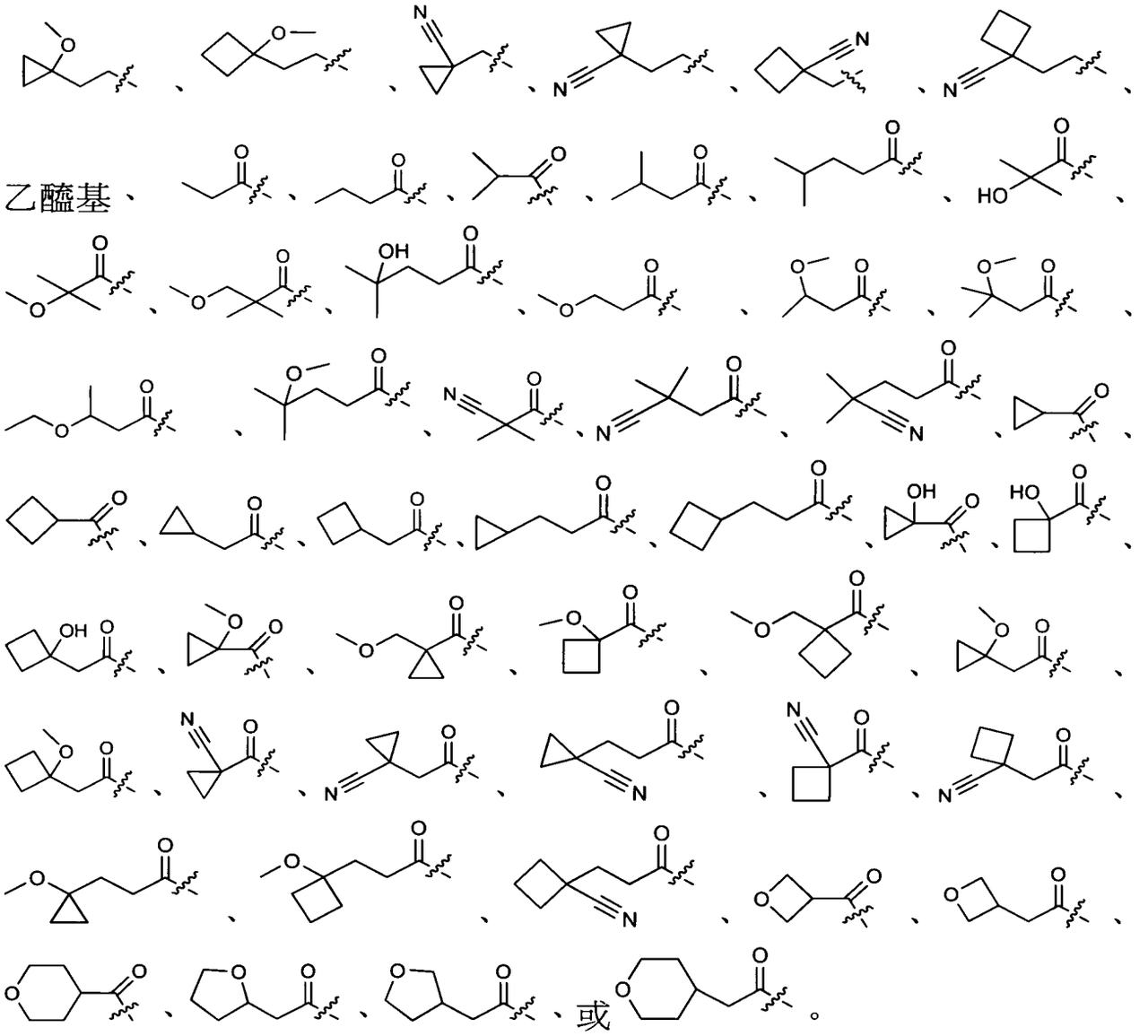
Z 可以不存在或爲羰基(-C(=O)-)，而且 R_{11} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基($-C_{1-6}$-alkyl)，含 3 至 6 個碳原子之環烷基($-C_{3-6}$-cycloalkyl) 或爲被含 3 至 6 個碳原子之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子之烷基($-C_{1-3}$-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)，其中在含 3 至 6 個碳原子之環烷基($-C_{3-6}$-cycloalkyl)中，環上之碳原子可被氧原子取代，而且含 1 至 6 個碳原

子之烷基(-C_{1-6}-alkyl)、含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)、或被含 3 至 6 個碳原子之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)可爲未取代、被一次或多次取代，其取代基可以由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、巯基(-SH)、含 1 至 3 個碳原子之烷基氧基(-O-C_{1-3}-alkyl)及含 1 至 3 個碳原子之烷基硫基(-S-C_{1-3}-alkyl)等組成之組群中彼此獨立地選出；其中含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl)可被氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、巯基(-SH)及甲硫基(-SCH_3)等組成之組群中之一個或多個取代基取代。

【0093】 最好，在R_{11}基，其含3至6個碳原子之環烷基(C_{3-6}-cycloalkyl)組群和含氧衍生物係選自環丙基(cyclopropyl)、環丁基(cyclobutyl)、環戊基(cyclopentyl)、環己基(cyclohexyl)、氧環丁烷基(oxetanyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)等組成之組群。

【0094】 在另外受偏好之實施例中，R_4代表氫原子、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基(s-butyl)、異丁基、叔丁基(t-butyl)、正戊基、仲戊基(s-pentyl)、異戊基、





【0095】 最好，R_5代表氫原子、含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(C_{3-8}-cycloaliphatic)、芳香基，或雜芳香基；或代表分別被一個含1至3個碳原子之脂肪烴殘基(C_{1-3}-aliphatic)基團所鍵結之芳香基、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(C_{3-8}-cycloaliphatic)或雜芳香基。

【0096】 最好，R_6及R_7彼此獨立地代表氫原子、含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(C_{3-8}-cycloaliphatic)、芳香基，或雜芳香基，或代表分別被一個含1至3個碳原子之脂肪烴殘基(C_{1-3}-aliphatic)基團所鍵結之芳香基、含3至8個碳原子之

環脂肪烴殘基(C_{3-8}-cycloaliphatic)或雜芳香基；或R_6及R_7合起來形成氧聯二亞乙基(-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-)、R_{10}基亞胺基二亞乙基(-$CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2$-)或亞丙基至亞己基(-$(CH_2)_{3-6}$-)；特別偏好R_6及R_7彼此獨立地代表氫原子、含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)；或R_6及R_7合起來形成氧聯二亞乙基(-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-)、R_{10}基亞胺基二亞乙基(-$CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2$-)或亞丙基至亞己基(-$(CH_2)_{3-6}$-)。

【0097】 最好，R_8代表氫原子、含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)、含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic)、芳香基、或雜芳香基、被芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-aryl)、被含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-C_{3-8}-cycloaliphatic)、被雜芳香基取代之含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic-heteroaryl)、芳香基羰基(-C(=O)aryl)、雜芳香基羰基(-C(=O)heteroaryl)、或含1至6個碳原子脂肪烴殘基之羰基(-C(=O)C_{1-6}-aliphatic)。

【0098】 特別偏好，R_{10}代表氫原子或含1至5個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-5}-aliphatic)。

【0099】 爲了便於描述，本發明將碳氫化合物之殘基分爲脂肪碳氫化合物殘基與芳香碳氫化合物殘基。

【0100】 脂肪碳氫化合物殘基本身再分成非環狀脂肪碳氫化合物殘基(=「脂肪烴殘基(aliphatic)」)及環狀脂肪碳氫化合物殘基，亦即環狀碳氫化合物殘基(=「環狀脂肪烴殘基(cycloaliphatic)」)。環狀脂肪烴化合物可爲單環或多環結構。脂環狀碳氫化合物殘基(「環狀脂肪烴殘基」)包含純脂肪烴碳環及脂肪烴雜環兩種，亦即，除非另有特別說明，「環狀脂肪烴殘基」包含有純脂肪烴碳環(例如環己基)、純脂肪烴雜環(例如哌啶基(piperidyl)或

哌嗪基(piperazyl))，及非芳香烴，多環，可選擇地爲混合型之環系統(例如十氫萘基(decalinyl)、十氫喹啉基(decahydroquinolinyl))。換言之，名稱「環脂肪烴殘基」在此應理解爲意指環烷基和雜環烷基以及不飽和(但不是芳香烴)衍生物。名稱「含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(C_{3-8}-cycloaliphatic)」因此包括，特別爲，3至8元環烷基，例如環丙基，環丁基，環戊基和環己基，和3至8元非芳香族雜環，其中一個或多個碳原子或-(CH_2)-基被雜原子(如四氫呋喃基，四氫吡喃基，哌啶基或哌嗪基等)所取代。

【0101】 芳香族碳氫化合物殘基本身再分成碳環芳香族碳氫化合物殘基(=「芳香基」)及雜環芳香族碳氫化合物殘基(=「雜芳香基」)兩種。

【0102】 多環，至少部份芳香族系統之分類較偏好取決於是否該多環系統中至少一芳香環於環上含有至少一雜原子(通常爲氮、硫或氧)。如果於此環上有至少一此類之雜原子存在時，則其較偏好爲一「雜芳香基」(即使有另一含或不含雜原子之碳環芳香環或非芳香環選擇性地存在，作爲該多環系統中額外存在之環)；如果於此多環系統任何可能之數個芳香環上無此雜原子存在時，則其較偏好爲「芳香基」(即使有一環雜原子存在於該多環系統之一選擇性額外存在之非芳香環上)。

【0103】 因此，環狀取代基分類之優先順序較偏好如下：雜芳香基＞芳香基＞環狀脂肪烴殘基。

【0104】 爲敘述本發明，單價及多價，例如雙價碳氫化合物殘基從名稱上並無差別，但取決於內容之意義，即「含1至3個碳原子之脂肪烴殘基(C_{1-3}-aliphatic)」包含有例如含1至3個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl)、含1至3個碳原子之烯基(-C_{1-3}-alkenyl)及含1至3個碳原子之炔基(-C_{1-3}-alkynyl)，及例如含1至3個碳原子之亞烷基(-C_{1-3}-alkylene)、含1至3個碳原子之亞烯基(-C_{1-3}-alkenylene)及含1至3個碳原子之亞炔基(C_{1-3}-alkynylene)。

【0105】 脂肪烴殘基較偏好分別爲一分叉或未分叉，飽和或爲單一或多重不飽和，未被取代或被一次或多次取代之脂肪碳氫化合物殘基。當脂肪烴殘基爲被取代一次或多次時，則該等取代基則係由氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、醛基(-CHO)、橋氧基(=O)、R_0基($-R_0$)、R_0基羰基($-C(=O)R_0$)、羧基(-C(=O)OH)、R_0基羧酸酯基($-C(=O)OR_0$)、胺基羰基($-C(=O)NH_2$)、R_0基胺基羰基($-C(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基羰基($-C(=O)N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、R_0氧基($-OR_0$)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0基醯氧基($-OC(=O)R_0$)、R_0基氧基醯氧基($-OC(=O)OR_0$)、R_0基胺基醯氧基($-OC(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基醯氧基($-OC(=O)N(R_0)_2$)、巯基(-SH)、R_0基硫基($-SR_0$)、磺酸基($-SO_3H$)、R_0基氧硫基或R_0基磺醯基($-S(=O)_{1-2}-R_0$)、氨基氧硫基或氨基磺醯基($-S(=O)_{1-2}NH_2$)、氨基($-NH_2$)、R_0基胺基($-NHR_0$)、二R_0基胺基($-N(R_0)_2$)、三R_0基三級-胺基($-N^+(R_0)_3$)、二R_0基亞硝基($-N^+(R_0)_2O^-$)、R_0基醯胺基($-NHC(=O)R_0$)、R_0基氧基醯胺基($-NHC(=O)OR_0$)、胺基醯胺基($-NHC(=O)NH_2$)、R_0基胺基醯胺基($-NHC(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基醯胺基($-NHC(=O)N(R_0)_2$)、R_0基磺醯胺基($-NHS(=O)_{1-2}R_0$)、三R_0基矽烷基($-Si(R_0)_3$)、二(R_0基氧基)磷醯基($-PO(OR_0)_2$)等組成之組群中彼此獨立地所選出。因此，「脂肪烴殘基」涵蓋有非環狀飽和或不飽和碳氫化合物殘基，其等可爲分叉型或直鏈型，亦即烷基(alkanyl)、烯基(alkenyl)及炔基(alkynyl)。於此情形中，烯基至少具有一C=C雙鍵，而炔基至少具有一C≡C三鍵。較受偏好未取代之單價脂肪烴殘基包含甲基($-CH_3$)、乙基($-CH_2CH_3$)、丙基($-CH_2CH_2CH_3$)、異丙基($-CH(CH_3)_2$)、丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、1-甲基丙基($-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基丙基($-CH_2CH(CH_3)_2$)、三級-丁基($-C(CH_3)_3$)、戊基($-CH_2CH_2CH_2-CH_2CH_3$)及己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)；但亦包含有乙烯基($-CH=CH_2$)、乙炔基(-C≡CH)、丙烯-2-基($-CH_2CH=CH_2$)、丙烯-1-基

(-CH=CHCH$_3$)、丙炔-2-基(-CH$_2$C≡CH)、丙炔-1-基(-C≡CCH$_3$)及1,3-丁二烯(-CH=CHCH=CH$_2$)。較受偏好未取代之二價脂肪烴殘基包含有亞甲基(-CH$_2$-)、亞乙基(-CH$_2$CH$_2$-)、甲基亞乙基(-CH$_2$CH(CH$_3$)-)、甲基亞乙基(-CH(CH$_3$)-CH$_2$-)、亞丙基(-CH$_2$CH$_2$CH$_2$-)、1-甲基亞丙基(-CH(CH$_3$)CH$_2$CH$_2$-)、2-甲基亞丙基(-CH$_2$CH(CH$_3$)-CH$_2$-)、1-甲基亞丙基(-CH$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)-)、乙基亞乙基(-CH-(CH$_2$CH$_3$)CH$_2$-)及亞丁基(-CH$_2$CH$_2$-CH$_2$CH$_2$-)；但亦包含有亞乙烯基(-CH=CH-)、亞乙炔基(-C≡C-)、亞丙烯基(-CH$_2$CH=CH-)、亞丙烯基(-CH=CHCH$_2$-)、亞丙炔基(-CH$_2$C≡C-)及亞丙炔基(-C≡CCH$_2$-)。較偏好被取代之單價脂肪烴殘基包含有一氟甲基(-CH$_2$F)、二氟甲基(-CHF$_2$)、三氟甲基(-CF$_3$)、2,2-三氟乙基(-CH$_2$CF$_3$)、五氟乙基(-CF$_2$CF$_3$)、羥基甲基(-CH$_2$OH)、羥基乙基(-CH$_2$CH$_2$OH)、2-羥基丙基(-CH$_2$ CHOHCH$_3$)、甲氧基甲基(-CH$_2$OCH$_3$)及甲氧基乙基(-CH$_2$CH$_2$OCH$_3$)。較受偏好被取代之二價脂肪烴殘基包含有二氟亞甲基(-CF$_2$-)、四氟亞乙基(-CF$_2$CF$_2$-)、羥基亞乙基(-CH$_2$CHOH-)、羥基亞乙基(-CHOHCH$_2$-)及2-羥基亞丙基(-CH$_2$CHOHCH$_2$-)。

【0106】 特別受偏好之脂肪烴殘基爲甲基(-methyl-)、乙基(-ethyl-)、正丙基(-n-propyl-)及正丁基(-n-butyl-)。

【0107】 最好環脂肪烴殘基分別爲一飽和或爲單一或多重不飽和，未被取代或被取代一次或多次，脂肪烴(即非芳香烴)，單環或多環之碳氫化合物殘基。環碳原子之數目最好介於特定之範圍內(即「含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(C$_{3-8}$-cycloaliphatic)」較偏好具有3、4、5、6、7或8個環碳原子)。爲敘述本發明，「含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(C$_{3-8}$-cycloaliphatic)」較偏好爲一含有3、4、5、6、7或8個環碳原子，飽和或不飽和，但非芳香烴，於其中可能有一或兩個碳原子彼此獨立地被一雜原子(硫、氮或氧)所取代。

如果環烷基被一次或數次取代時，則該等取代基係由氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、硝基(-NO_2)、醛基(-CHO)、橋氧基(=O)、R_0基(-R_0)、R_0基羰基(-C(=O)R_0)、羧基(-C(=O)OH)、R_0基羧酸酯基(-C(=O)OR_0)、胺基羰基(-C(=O)NH_2)、R_0基胺基羰基(-C(=O)NHR_0)、二R_0基胺基羰基(-C(=O)$N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、R_0氧基(-OR_0)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0基醯氧基(-OC(=O)R_0)、R_0氧基醯氧基(-OC(=O)OR_0)、R_0基胺基醯氧基(-OC(=O)NHR_0)、二R_0基胺基醯氧基(-OC(=O)$N(R_0)_2$)、巰基(-SH)、R_0基硫基(-SR_0)、磺酸基(-SO_3H)、R_0基氧硫基或R_0基磺醯基(-$S(=O)_{1-2}$-R_0)、氨基氧硫基或氨基磺醯基(-$S(=O)_{1-2}NH_2$)、氨基(-NH_2)、R_0基胺基(-NHR_0)、二R_0基胺基(-$N(R_0)_2$)、三R_0基三級-胺基(-$N^+(R_0)_3$)、二R_0基亞硝基(-$N^+(R_0)_2O^-$)、R_0基醯胺基(-NHC(=O)R_0)、R_0基氧基醯胺基(-NHC(=O)OR_0)、胺基醯胺基(-NHC(=O)NH_2)、R_0基胺基醯胺基(-NHC(=O)NHR_0)、二R_0基胺基醯胺基(-NHC(=O)$N(R_0)_2$)、R_0基磺醯胺基(-$NHS(=O)_{1-2}R_0$)、三R_0基矽烷基(-$Si(R_0)_3$)、二(R_0基氧基)磷醯基(-$PO(OR_0)_2$)等組成之組群中彼此獨立地所選出。含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(C_{3-8}-cycloaliphatic)較爲有利地係由環丙基(cyclopropyl)、環丁基(cyclobutyl)、環戊基(cyclopentyl)、環己基(cyclohexyl)、環庚基(cycloheptyl)、環辛基(cyclooctyl)、環戊烯基(cyclopentenyl)、環己烯基(cyclohexenyl)、環庚烯基(cycloheptenyl)及環辛烯基(cyclooctenyl)，但亦由四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)、二噁烷基(dioxanyl)、二氧戊烷基(dioxolanyl)、嗎啉基(morpholinyl)、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、吡唑啉酮基(pyrazolinonyl)及吡咯啶基(pyrrolidinyl)等組成之組群中所選出。環戊基(cyclopentyl)及環己基(cyclohexyl)爲特別受偏好之含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(C_{3-8}-cycloaliphatic)。

【0108】 關於「脂肪烴殘基」或「環脂肪烴殘基」方面，「被取代一

次或數次」較偏好被理解爲一或數個氫原子被氟、氯、溴、碘、羥基(-OH)、含1至6個碳原子之烷氧基(-OC_{1-6}-alkyl)、含1至6個碳原子烷基之醯氧基(-OC(=O)C_{1-6}-alkyl)、巰基(-SH)、氨基(-NH_2)、被一含1至6個碳原子之烷基取代之胺基(-NHC_{1-6}-alkyl)、被二含1至6個碳原子之烷基取代之胺基(-N(C_{1-6}-alkyl)$_2$)、含1至6個碳原子烷基之羧酸酯基(-C(=O)OC_{1-6}-alkyl)或羧基(-C(=O)OH)等取代一次或多次，例如被取代一次、二次、三次或四次。化合物其中「脂肪烴殘基被取代」或「環脂肪烴殘基被取代」指的是較偏好受氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、甲基、乙基、氨基、硝基(-NO_2)、巰基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)或二甲基胺基(-N(CH_3)$_2$)取代之脂肪烴殘基或環脂肪烴殘基；特別受偏好之取代基爲氟、氯、羥基(-OH)、巰基(-SH)、氨基(-NH_2)及羧基(-C(=O)OH)。

【0109】 被多次取代之殘基被理解爲該等殘基於相同或不同之原子上被取代數次，例如兩次或三次，譬如於相同之碳原子上被取代三次，例如三氟甲基(-CF_3)或三氟乙基(-CH_2CF_3)，或於不同之位置上，例如1-羥基-4-二氯丁-2-烯基(-CH(OH)-CH=CH-$CHCl_2$)。多次之取代亦可發生於相同或相異之取代基之下。一取代基亦可本身被取代。因此，-O-脂肪烴殘基尤其亦涵蓋(-OCH_2CH_2O-CH_2CH_2OH)。較偏好者爲脂肪烴殘基或環脂肪烴殘基被氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、甲基、乙基、氨基、硝基(-NO_2)、巰基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)或二甲基胺基(-N(CH_3)$_2$)取代。最特別偏好者爲脂肪烴殘基或環脂肪烴殘基被羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)或乙氧基(-OC_2H_5)所取代。

【0110】 最好，「芳香基」分別獨立地代表一碳環系統，其至少具有一芳香烴環，但於此環上不含雜原子，於該芳香基中可能可與另一飽和，(部份)不飽和或芳香烴環系統融合成一體，且每一芳香基可以未被取代或被取

代一次或數次之形式存在，其中該等芳香基之取代基可爲相同或相異，且可出現於該芳香基上之任何一想要及可能之位置上。較受偏好之芳香基有苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、蒽基(anthracenyl)、菲基(phenanthrenyl)、熒蒽基(fluoroanthenyl)、芴基(fluorenyl)、二氫茚(indanyl)及四氫萘基(tetralinyl)。其中又以苯基及萘基特別受偏好。如果芳香基爲單次或數次被取代時，則該等芳香基之取代基可爲相同或相異，且可出現於該芳香基上之任何一想要及可能之位置上，且彼此獨立地由氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、醛基(-CHO)、橋氧基(=O)、R_0基($-R_0$)、R_0基羰基($-C(=O)R_0$)、羧基(-C(=O)OH)、R_0基羧酸酯基($-C(=O)OR_0$)、胺基羰基($-C(=O)NH_2$)、R_0基胺基羰基($-C(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基羰基($-C(=O)N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、亞甲二氧基或亞乙二氧基($-O(CH_2)_{1-2}O-$)、R_0氧基($-OR_0$)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0基醯氧基($-OC(=O)R_0$)、R_0氧基醯氧基($-OC(=O)OR_0$)、R_0基胺基醯氧基($-OC(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基醯氧基($-OC(=O)N(R_0)_2$)、巰基(-SH)、R_0基硫基($-SR_0$)、磺酸基($-SO_3H$)、R_0基氧硫基或R_0基磺醯基($-S(=O)_{1-2}-R_0$)、氨基氧硫基或氨基磺醯基($-S(=O)_{1-2}NH_2$)、氨基($-NH_2$)、R_0基胺基($-NHR_0$)、二R_0基胺基($-N(R_0)_2$)、三R_0基三級-胺基($-N^+(R_0)_3$)、二R_0基亞硝基($-N^+(R_0)_2O^-$)、R_0基醯胺基($-NHC(=O)R_0$)、R_0基氧基醯胺基($-NHC(=O)OR_0$)、胺基醯胺基($-NHC(=O)NH_2$)、R_0基胺基醯胺基($-NHC(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基醯胺基($-NHC(=O)N(R_0)_2$)、三R_0基矽烷基($-Si(R_0)_3$)、二(R_0基氧基)磷醯基($-PO(OR_0)_2$)等組成之組群中所選出。較偏好被取代之芳香基爲2-氟苯基(2-fluorophenyl)、3-氟苯基(3-fluorophenyl)、4-氟苯基(4-fluorophenyl)、2,3-二氟苯基(2,3-difluorophenyl)、2,4-二氟苯基(2,4-difluorophenyl)、3,4-二氟苯基(3,4-difluorophenyl)、2-氯苯基(2-chlorophenyl)、3-氯苯基(3-chlorophenyl)、4-氯苯基(4-chlorophenyl)、2,3-

二氯苯基(2,3-dichlorophenyl)、2,4-二氯苯基(2,4-dichlorophenyl)、3,4-二氯苯基(3,4-dichlorophenyl)、2-甲氧基苯基(2-methoxyphenyl)、3-甲氧基苯基(3-methoxyphenyl)、4-甲氧基苯基(4-methoxyphenyl)、2,3-二甲氧基苯基(2,3-dimethoxyphenyl)、2,4-二甲氧基苯基(2,4-dimethoxyphenyl)、3,4-二甲氧基苯基(3,4-dimethoxyphenyl)、2-甲基苯基(2-methylphenyl)、3-甲基苯基(3-methylphenyl)、4-甲基苯基(4-methylphenyl)、2,3-二甲基苯基(2,3-dimethylphenyl)、2,4-二甲基苯基(2,4-dimethylphenyl)及3,4-二甲基苯基(3,4-dimethylphenyl)。

【0111】 最好，雜芳香基代表一含有5、6或7元之環芳香烴殘基，其含有1、2、3、4或5個雜原子，於其中該等雜原子可相同或不同，且可爲氮、氧或硫等原子，且該雜環可爲未取代或被取代一次或數次；其中如果於雜環上發生取代時，則該等取代基可爲相同或不同，或可出現於該雜芳香基上之任何一想要及可能之位置上；且於其中該雜環亦可爲一雙環或多環系統之其中一部份。最好，「雜芳香基」係由吡咯基(pyrrolyl)、吲哚基(indolyl)、呋喃基(furyl,(furanyl))、苯並呋喃基(benzofuranyl)、噻吩基(thienyl,(thiophenyl))、苯並噻吩基(benzothienyl)、苯並噻二唑基(benzothiadiazolyl)、苯並噁二唑基(benzooxadiazolyl)、苯並噻唑基(benzothiazolyl)、苯並噁唑基(benzooxazolyl)、苯並三唑基(benzotriazolyl)、苯並二氧戊烷基(benzodioxolanyl)、苯並二噁烷基(benzodioxanyl)、呔[口井]基(phthalazinyl)、吡唑基(pyrazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、噁唑基(oxazolyl)、異噁唑基(isoxazoyl)、吡啶基(pyridinyl)、噠嗪基(pyridazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、吡喃基(pyranyl)、吲唑基(indazolyl)、嘌呤基(purinyl)、氮茚基(indolizinyl)、喹啉基(quinolinyl)、異喹啉基(isoquinolinyl)、喹唑啉基(quinazolinyl)、咔唑基(carbazolyl)、吩嗪

基(phenazinyl)、吩噻嗪基(phenothiazinyl)或噁二唑基(oxadiazolyl)等組成之組群所選出，且可通過該雜芳香基殘基上任何想要或可能之環元來鍵結。如果雜芳香基爲單次或數次被取代時，則該等雜芳香基之取代基可爲相同或相異，且可出現於該雜芳香基上之任何一想要及可能之位置上，並且可彼此獨立地由氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、醛基(-CHO)、橋氧基(=O)、R_0基($-R_0$)、R_0基羰基($-C(=O)R_0$)、羧基(-C(=O)OH)、R_0基羧酸酯基($-C(=O)OR_0$)、胺基羰基($-C(=O)NH_2$)、R_0基胺基羰基($-C(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基羰基($-C(=O)N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、亞甲二氧基或亞乙二氧基($-O(CH_2)_{1-2}O-$)、R_0氧基($-OR_0$)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0基醯氧基($-OC(=O)R_0$)、R_0氧基醯氧基($-OC(=O)OR_0$)、R_0基胺基醯氧基($-OC(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基醯氧基($-OC(=O)N(R_0)_2$)、巯基(-SH)、R_0基硫基($-SR_0$)、磺酸基($-SO_3H$)、R_0基氧硫基或R_0基磺醯基($-S(=O)_{1-2}-R_0$)、氨基氧硫基或氨基磺醯基($-S(=O)_{1-2}NH_2$)、氨基($-NH_2$)、R_0基胺基($-NHR_0$)、二R_0基胺基($-N(R_0)_2$)、三R_0基三級-胺基($-N^+(R_0)_3$)、二R_0基亞硝基($-N^+(R_0)_2O^-$)、R_0基醯胺基($-NH-C(=O)R_0$)、R_0基氧基醯胺基($-NHC(=O)OR_0$)、胺基醯胺基($-NHC(=O)NH_2$)、R_0基胺基醯胺基($-NHC(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基醯胺基($-NH-C(=O)N(R_0)_2$)、三R0基矽烷基($-Si(R_0)_3$)、二(R_0基氧基)磷醯基($-PO(OR_0)_2$)等組成之組群中所選出；於其中任何可能存在之氮環原子可各自被氧化(氮-氧化物)。

【0112】 關於「芳香基」或「雜芳香基」方面，「被單次或多次取代」應理解爲該環系統之一或數個氫原子被取代一次或多次，例如被取代兩次、三次、四次或五次。

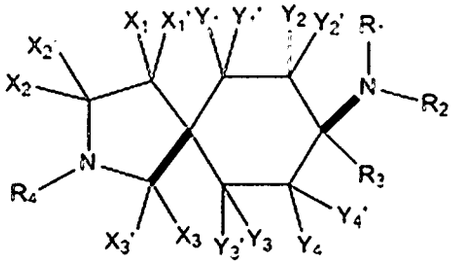
【0113】 芳香基或雜芳香基之取代基，最好各自彼此獨立地由氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、醛基(-CHO)、羧基($-CO_2H$)、氨基($-NH_2$)、硝基($-NO_2$)、

R_0基胺基(-NHR_0)、二R_0基胺基(-$N(R_0)_2$)、三R_0基三級-胺基(-$N^+(R_0)_3$)、二R_0基亞硝基(-$N^+(R_0)_2O^-$)、巰基(-SH)、R_0基硫基(-SR_0)、羥基(-OH)、R_0基氧基(-OR_0)、R_0基羰基(-$C(=O)R_0$)、R_0基羧酸酯基(-CO_2R_0)、胺基羰基(-$C(=O)NH_2$)、R_0基胺基羰基(-$C(=O)NHR_0$)、二R_0基胺基羰基(-$C(=O)N(R_0)_2$)、R_0基氧硫基或R_0基磺醯基(-$S(=O)_{1-2}R_0$)、胺基磺醯基(-$S(=O)_2NH_2$)、磺酸基(-SO_3H)、橋氧基(=O)或R_0基(-R_0)等組成之組群中所選出。較受偏好之取代基爲氟、氯、溴、碘、羥基(-OH)、含1至6個碳原子之烷氧基(-OC_{1-6}-alkyl)、含1至6個碳原子烷基之醯氧基(-O-C(=O)-C_{1-6}-alkyl)、巰基(-SH)、氨基(-NH_2)、被一含1至6個碳原子之烷基取代之胺基(-NHC_{1-6}-alkyl)、被二含1至6個碳原子之烷基取代之胺基(-$N(C_{1-6}$-$alkyl)_2$)、含1至6個碳原子烷基之羧酸酯基(-$C(=O)OC_{1-6}$-alkyl)或羧基(-C(=O)OH)。化合物中「芳香基被取代」或「雜芳香基被取代」，意指偏好芳香基或雜芳香基被氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巰基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)或二甲胺基($N(CH_3)_2$)取代；特別受偏好之取代基爲氟、氯、甲基、羥基(-OH)、巰基(-SH)、氨基(-NH_2)及羧基(-C(=O)OH)。

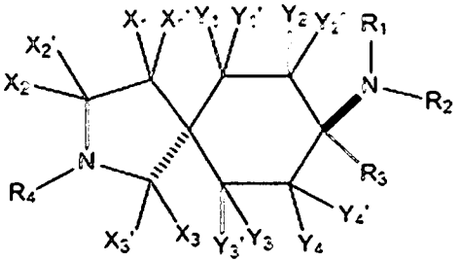
【0114】 根據本發明製備之化合物，其形式可爲單一立體異構物或其混合物，游離化合物及/或其等生理上可相容之鹽類及/或溶劑化物。

【0115】 根據本發明製備之化合物係關於螺環異構物，其於該螺環環己烷系統上之取代模式亦可被指定爲順/反(cis/trans，Z/E或syn/anti)模式。「順反異構物」係立體異構物(結構異構物)之子群。

【0116】 根據本發明具有通式(1)之化合物，其「順反異構物」之通式爲(1a)或(1b):



(1a)



(1b)

【0117】 熟知本領域技術人士已知立體異構物(1a) 或 (1b)之 分類係依據「順反異構物」之取代模式。

【0118】 於一受偏好之實施例中，順式異構物之非鏡像異構物超越值(diastereomer excess,de)至少爲50% de，更偏好至少爲75% de，又更偏好至少爲90% de，最偏好至少爲95% de，尤其至少爲99%。於另一受偏好之實施例中，反式異構物之非鏡像異構物超越值(diastereomer excess,de)至少爲50% de，更偏好至少爲75% de，又更偏好至少爲90% de，最偏好至少爲95% de，尤其至少爲99% de。

【0119】 分離異構物(非鏡像異構物)之合適方法爲熟知本領域技術人士所知曉。例如可使用管柱層析法、製備型高效能液相層析儀(HPLC)及結晶之方法。

【0120】 熟知本領域技術人士更知道，根據本發明製備之化合物可爲旋光性(chiral)或非旋光性(achiral) ，取決於取代模式。

【0121】 如果根據本發明製備之化合物爲旋光性化合物時，最好其等以消旋異構物或以濃縮形式之鏡像異構物存在。在一受偏好之實施例中，S鏡像異構物之鏡像異構物超越值(enantiomer excess,ee)至少爲50% ee，更偏好至少爲75% ee，又更偏好至少爲90% ee，最偏好至少爲95% ee，及尤其至少爲99% ee。於另一受偏好之實施例中，R鏡像異構物之鏡像異構物超越值(ee)至少爲50% ee，更偏好至少爲75% ee，又更偏好至少爲90% ee，最偏好至少爲95% ee，及尤其至少爲99% de。

【0122】 分離鏡像異構物之合適方法爲熟知本領域技術人士所知曉。例如可使用製備型高效能液相層析儀(HPLC)，將旋光性固定相轉變成非鏡像異構物之中間產物。轉變成非鏡像異構物之中間產物，例如，可利用其具旋光性、鏡像異構物之純酸以形成鹽類之方式進行。於分離出非鏡像異構物之後，該鹽類可再度被轉變成游離鹼，或其他之鹽類。

【0123】 除非另外特別說明，有關根據本發明製備之化合物，涵蓋所有以任何期望之混合比例之異構物(例如立體異構物、非鏡像異構物及鏡像異構物)。

【0124】 除非另外特別說明，有關根據本發明製備之化合物，涵蓋所有非以鹽類形式存在之游離化合物及所有於生理上相容之鹽類。

【0125】 爲敘述本發明，根據本發明製備之化合物係指於生理上可相容之鹽類；此鹽類係爲各別化合物之陰離子或酸所形成之鹽類，尤其爲當應用於人體及/或哺乳動物身上時，生理上可相容之無機或有機酸所形成之鹽類。

【0126】 由特殊酸類形成生理上可相容之鹽類之範例有：由氫氯酸(hydrochloric acid)、氫溴酸(hydrobromic acid)、硫酸(sulphuric acid)、甲磺酸(methanesulphonic acid)、甲酸(formic acid)、乙酸(acetic acid)、草酸(oxalic acid)、丁二酸(succinic acid)、羥基丁二酸(malic acid)、酒石酸(tartaric acid)、杏仁酸(mandelic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、乳酸(lactic acid)、檸檬酸(citric acid)、麩氨酸(glutamic acid)、糖林酸(saccharinic acid)、單甲基癸二酸(monomethylsebacic acid)、5-氧代-脯氨酸(5-oxo-proline)、己烷-l-磺酸(hexane-l-sulfonic acid)、菸鹼酸(nicotinic acid)、2-,3-或4-氨基苯甲酸(2-,3- or 4-aminobenzoic acid)、2,4,6-三甲基苯甲酸(2,4,6-trimethyl benzoic acid)、α-硫辛酸(α-lipoic acid)、乙醯甘氨酸(acetylglycine)、乙醯水楊酸(acetylsalicylic

acid)、馬尿酸(hippuric acid)及/或天門冬氨酸(aspartic acid)等所形成之鹽類。其中以氫氯酸鹽、檸檬酸鹽及半檸檬酸鹽特別受到偏好。

【0127】 與陽離子或鹼基所形成之生理上可相容之鹽類係爲各別之化合物(作爲陰離子)與至少一於生理上可相容，尤其可被應用於人體及/或哺乳動物身上之陽離子，較偏好無機陽離子所形成之鹽類。特別受偏好者爲由鹼金屬及鹼土金屬所形成之鹽類，及銨鹽，且尤其係(單)或(二)鈉鹽、(單)或(二)鉀鹽、鎂鹽或鈣鹽。

【0128】 根據本發明製備之化合物係由取代基例如R_1、R_2及R_3(第一代取代基)所定義，其等本身可能亦被取代(第二代取代基)。依據定義，該等取代基之取代基本身亦有可能再次被取代(第三代取代基)。例如如果Y_1=-R_0基時,於其中-R_0=含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(C_{1-8}-aliphatic)(第一代取代基)，則含1至8個碳原子之脂肪烴殘基本身可被例如R_0基氧基(-OR_0)所取代，於其中R_0=芳香基(第二代取代基)。官能基含1至8個碳原子之脂肪烴殘基-O-芳香基(-C_{1-8}-aliphatic-O-aryl)便因而產生。該芳香基可再度例如被氯原子(第三代取代基)所取代。最後整體官能基含1至8個碳原子之脂肪烴殘基-O-芳香基-氯(-C_{1-8}-aliphatic-Oaryl-Cl)便由此產生。

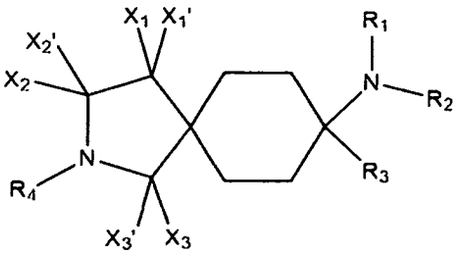
【0129】 然而，在一受偏好之實施例中，第三代之取代基不可再被取代，亦即其後無第四代之取代基。

【0130】 於另一受偏好之實施例中，第二代之取代基不可再被取代，亦即其後已無第三代之取代基。換言之，於該實施例中，從R_0至R_{10}之官能基可能各自被取代，但該等取代基本身無法再被取代。

【0131】 於另一受偏好之實施例中，第一代之取代基已不可再被取代，亦即其後既無第二代之取代基，亦無第三代之取代基。換言之，於該實施例中，從R_0至R_{10}之官能基並不能各自被取代。

【0132】 受偏好之化合物爲其中「脂肪烴殘基被取代」或「環脂肪烴殘基被取代」意指脂肪烴殘基或環脂肪烴殘基被氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)或二甲胺基(-$N(CH_3)_2$)所取代；及「芳香基被取代」或「雜芳香基被取代」意指芳香基或雜芳香基被氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)或二甲胺基(-$N(CH_3)_2$)所取代，其形式爲消旋異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物，前二者之混合物或單一鏡像異構物、單一非鏡像異構物之混合物、於生理上可相容之酸或陽離子之鹼基及/或鹽類。

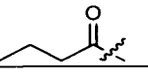
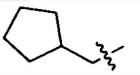
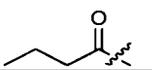
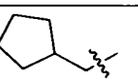
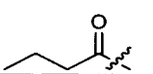
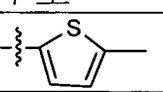
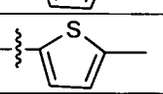
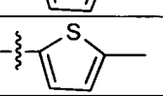
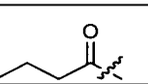
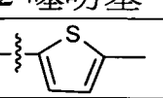
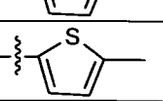
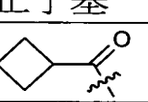
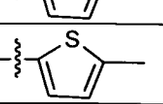
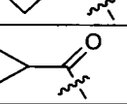
【0133】 非常特別受偏好者爲具有通式(3)之化合物

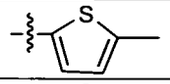
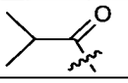
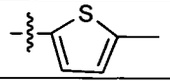
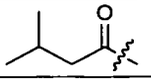
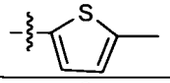
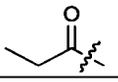
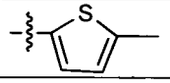
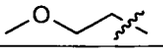
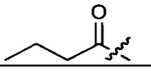
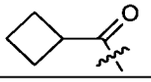
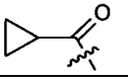
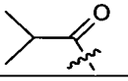
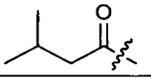
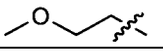
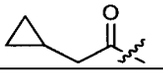
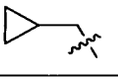
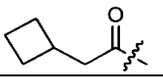
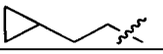
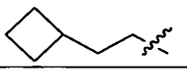
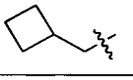
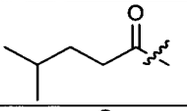
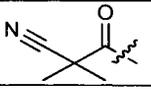
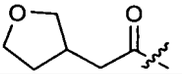
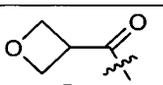
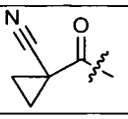


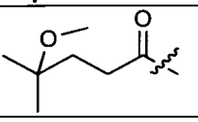
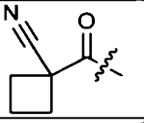
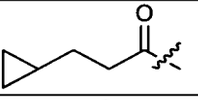
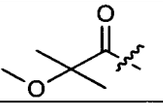
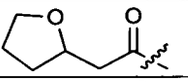
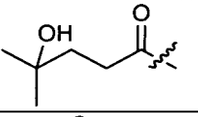
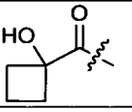
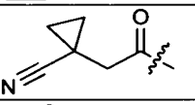
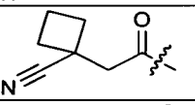
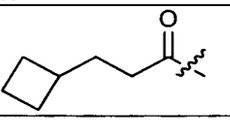
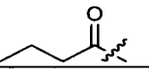
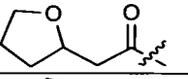
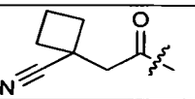
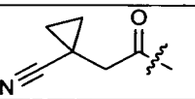
(3)

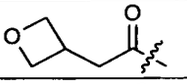
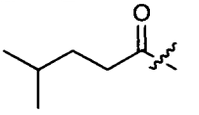
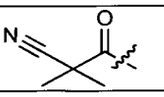
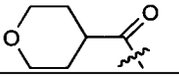
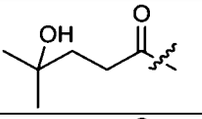
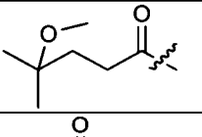
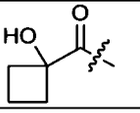
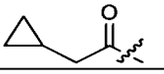
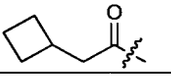
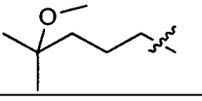
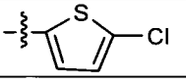
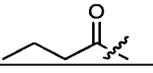
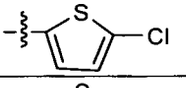
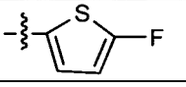
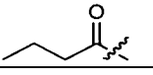
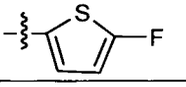
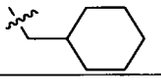
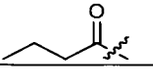
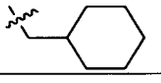
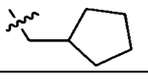
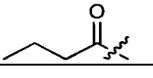
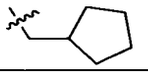
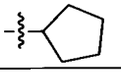
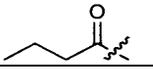
其中X_1及X_1'代表氫原子而且R_1，R_2，R_3，R_4，X_2/X_2'及X_3/X_3'等基代表下列意義：

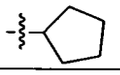
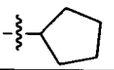
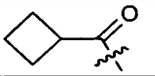
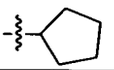
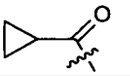
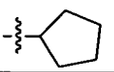
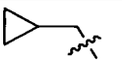
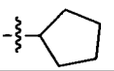
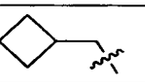
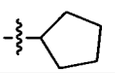
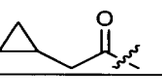
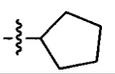
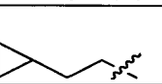
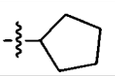
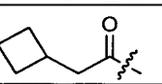
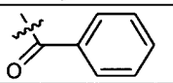
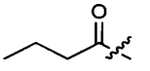
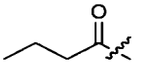
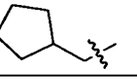
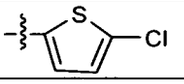
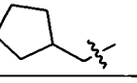
實例	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**X_2/X_2'**	**X_3/X_3'**	**R_4**
1; 2	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	=O	H
3; 4	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	H/H	H
5; 6	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	H/H	CH_3
7; 8	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	H/H	乙醯基
9	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	H/H	正丁基

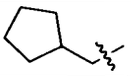
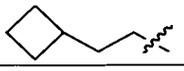
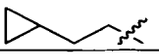
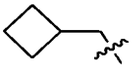
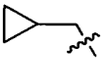
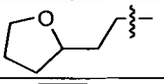
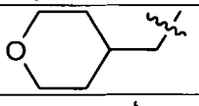
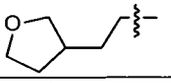
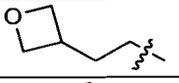
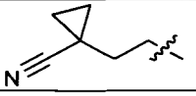
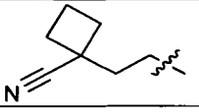
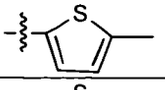
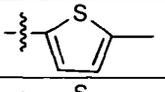
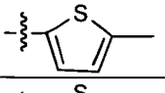
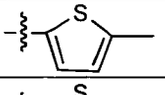
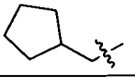
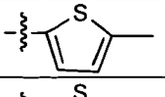
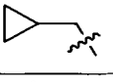
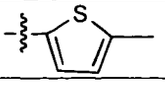
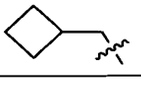
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
10; 11	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	H/H	
12	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	H/H	
13	CH_3	CH_3	苯基	H/H	=O	H
14; 15	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	H
16	CH_3	CH_3	正丁基	H/H	=O	H
17	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	=O	H
18; 25	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	H
19	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	CH_3
20a/b	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
21	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	正丁基
22	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
24a/b	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	H
27	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	H/H	正丁基
28; 29	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
30	CH_3	CH_3		H/H	=O	H
31	CH_3	CH_3		H/H	H/H	H
32	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
33	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	正丁基
34	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	CH_3
35	CH_3	CH_3		H/H	H/H	正丁基
36	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
37	CH_3	CH_3		H/H	H/H	

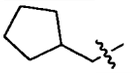
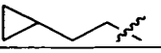
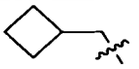
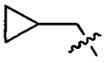
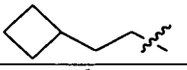
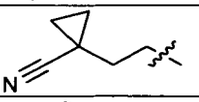
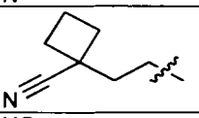
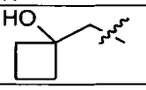
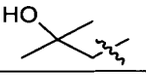
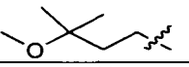
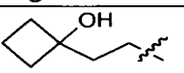
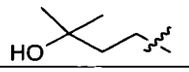
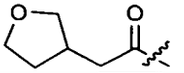
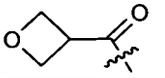
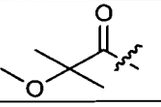
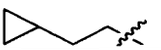
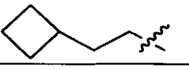
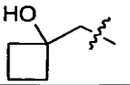
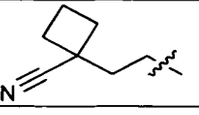
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
38	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
39	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
40	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
41	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
42	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
43	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
44	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
45	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
46	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
47	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
48	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
49	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
50	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
51	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
52	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
53	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
54	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
55	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
56	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
57	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
58	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	

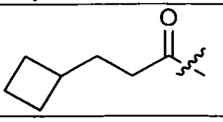
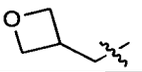
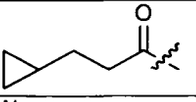
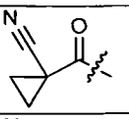
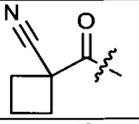
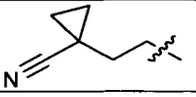
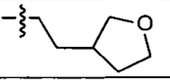
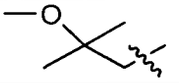
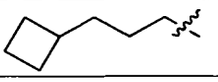
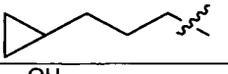
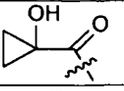
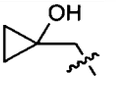
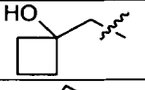
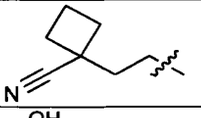
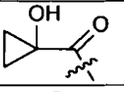
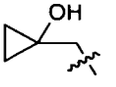
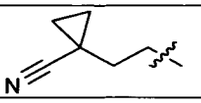
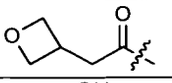
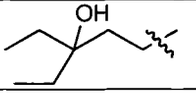
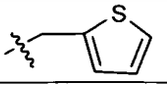
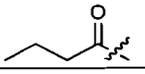
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
59	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
60	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
61	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
62	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
63	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
64	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
65	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
66	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
67	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
68	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
69	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
70	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
71	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	H
72	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
73	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	乙醯基
74	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	正丁基
75	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
76	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
77	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	

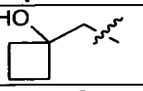
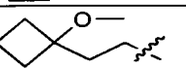
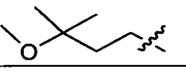
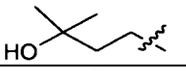
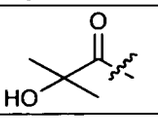
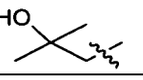
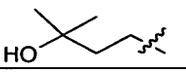
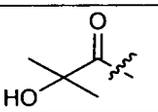
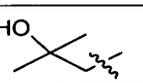
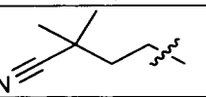
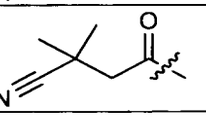
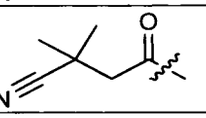
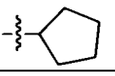
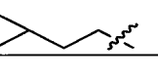
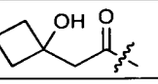
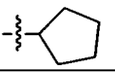
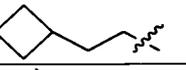
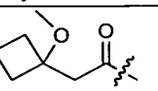
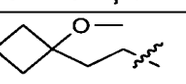
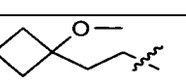
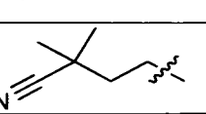
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
78	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
79	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
80	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
81	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
82	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
83	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
84	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
85	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
86	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
87	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
88	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
89	CH_3	CH_3		H/H	H/H	正丁基
90	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
91	CH_3	CH_3		H/H	H/H	正丁基
92	CH_3	CH_3		H/H	H/H	H
93	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
94	CH_3	CH_3		H/H	H/H	正丁基
95	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
96	CH_3	CH_3		H/H	H/H	正丁基
97	CH_3	CH_3		H/H	H/H	

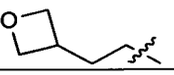
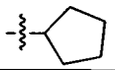
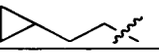
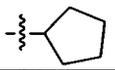
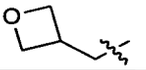
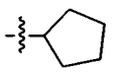
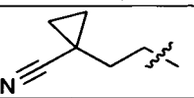
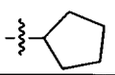
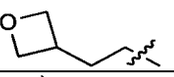
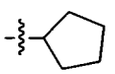
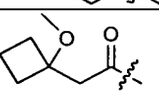
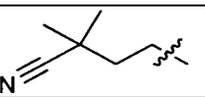
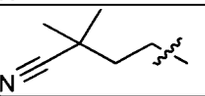
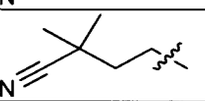
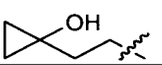
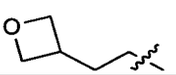
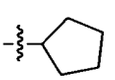
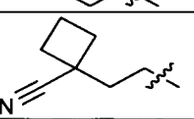
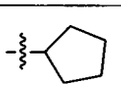
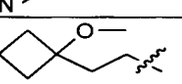
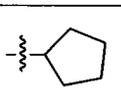
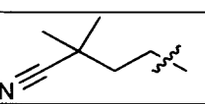
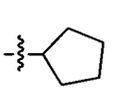
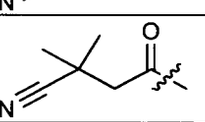
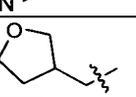
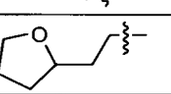
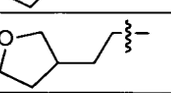
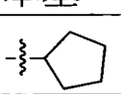
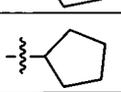
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
98	CH_3	CH_3		H/H	H/H	正丁基
99	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
100	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
101	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
102	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
103	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
104	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
105	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
106; 107	CH_3	CH_3		H/H	H/H	正丁基
108; 109	$-CH_2CH_2CH_2-$		2-噻吩基	H/H	H/H	
110; 111	$-CH_2CH_2CH_2-$		苯基	H/H	H/H	
112; 113	$-CH_2CH_2CH_2-$		苯基	H/H	H/H	正丁基
114	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	=O	CH_3
115	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	=O	正丁基
116	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	=O	
117	CH_3	CH_3		H/H	=O	H
118; 119	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	=O	CH_3
120; 121	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	=O	正丁基
122; 123	CH_3	CH_3	苯甲基	H/H	=O	

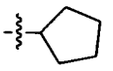
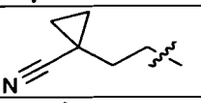
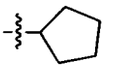
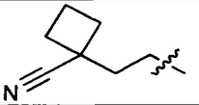
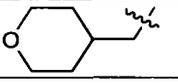
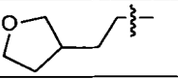
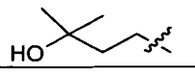
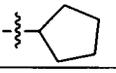
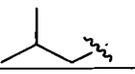
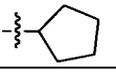
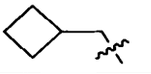
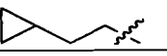
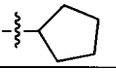
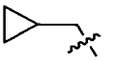
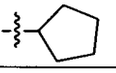
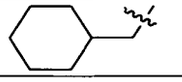
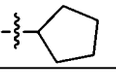
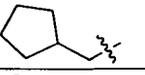
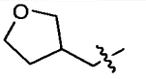
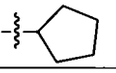
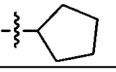
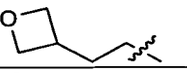
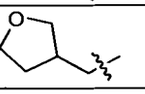
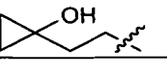
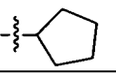
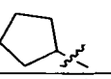
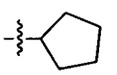
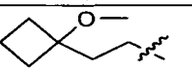
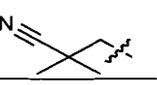
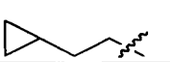
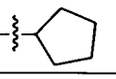
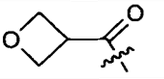
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
124	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	CH_3
125	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	正丁基
126; 127	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
128; 129	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
130; 131	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
132; 133	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
134; 135	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
136; 137	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
138; 139	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
140; 141	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
142; 143	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
144; 145	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
146; 147	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
148; 149	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
150; 151	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
152; 153	CH_3	CH_3		=O	H/H	H
154; 155	CH_3	CH_3		=O	H/H	CH_3
156; 157	CH_3	CH_3		=O	H/H	正丁基
158; 159	CH_3	CH_3		=O	H/H	
160	CH_3	CH_3		=O	H/H	
161	CH_3	CH_3		=O	H/H	
162	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	CH_3

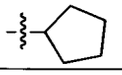
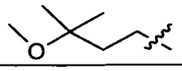
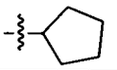
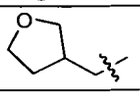
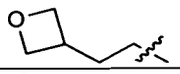
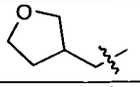
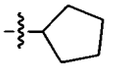
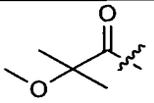
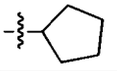
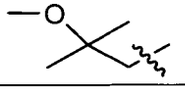
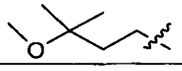
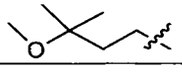
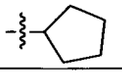
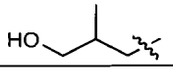
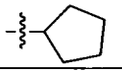
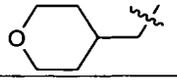
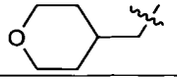
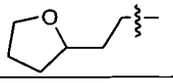
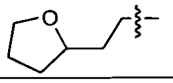
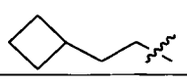
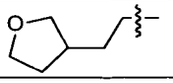
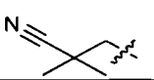
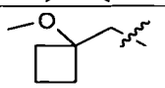
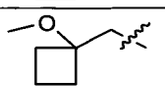
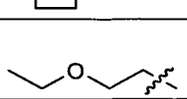
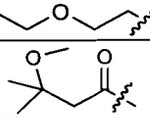
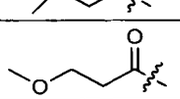
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
163; 164	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	正丁基
165; 166	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
167; 168	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
169; 170	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
171; 172	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
173; 174	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
175; 176	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
177; 178	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
179; 180	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
181	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
182; 183	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
184; 185	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
186; 187	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
188	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
189	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
190	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
191	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
192	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
193	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
194	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	

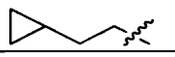
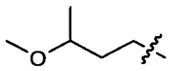
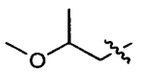
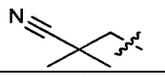
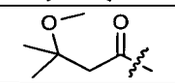
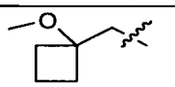
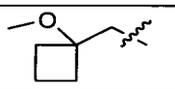
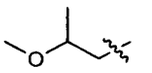
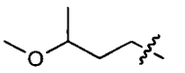
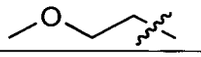
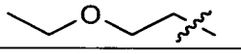
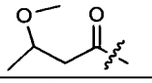
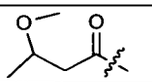
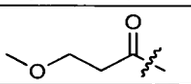
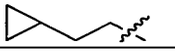
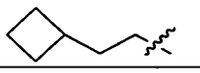
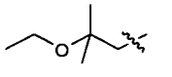
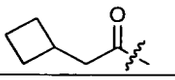
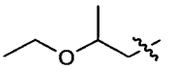
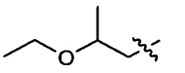
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
195	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
196	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
197	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
198	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
199	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
200	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
201	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
202	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
203	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
204	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
205	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
206	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
207	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
208	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
209	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
210	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
211	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
212	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
213	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
214	CH_3	CH_3		H/H	H/H	

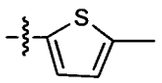
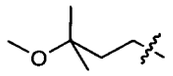
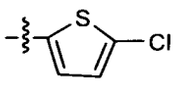
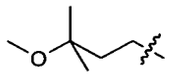
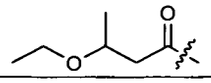
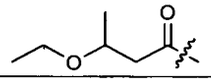
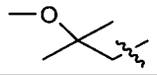
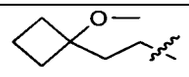
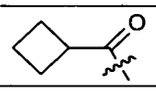
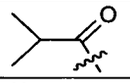
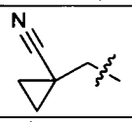
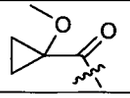
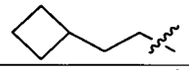
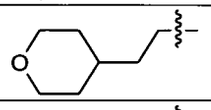
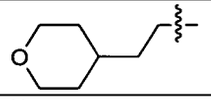
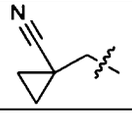
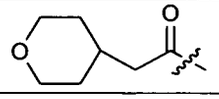
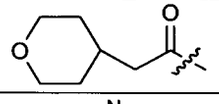
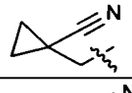
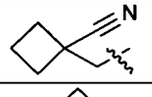
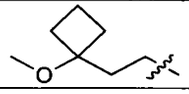
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
215; 216	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
217; 218	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
219; 220	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
221; 222	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
223	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
224; 225	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
226	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
227	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
228	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
229	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
230; 231	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
232	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
233	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
234	CH_3	CH_3		=O	H/H	
235	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
236	CH_3	CH_3		=O	H/H	
237	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
238	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
239	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
240	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	

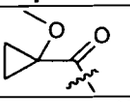
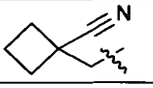
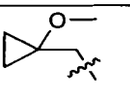
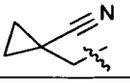
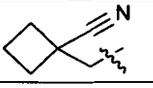
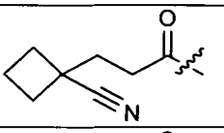
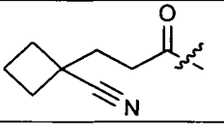
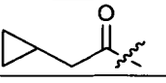
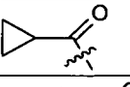
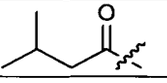
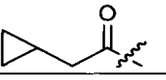
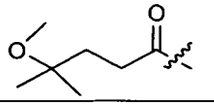
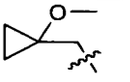
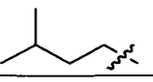
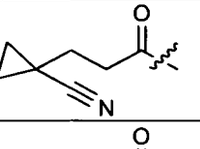
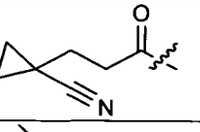
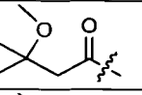
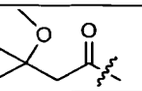
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
241; 242	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
243	CH_3	CH_3		=O	H/H	
244	CH_3	CH_3		=O	H/H	
245	CH_3	CH_3		=O	H/H	
246	CH_3	CH_3		=O	H/H	
247	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
248	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
249	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
250	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
251; 252	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
253	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
254; 255	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
256	CH_3	CH_3		=O	H/H	
257	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
258	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
259	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
260; 261	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
262; 263	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
264	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
265	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
266	CH_3	CH_3		H/H	H/H	

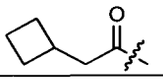
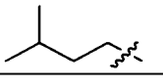
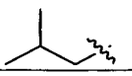
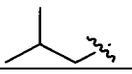
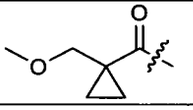
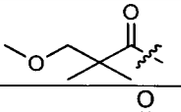
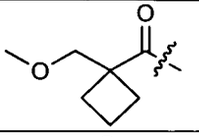
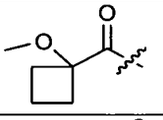
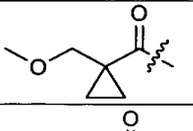
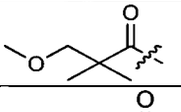
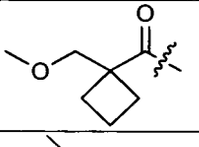
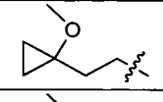
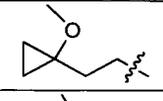
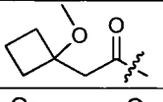
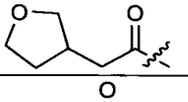
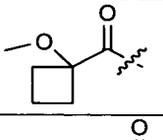
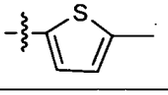
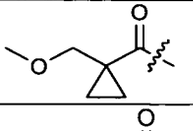
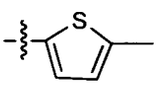
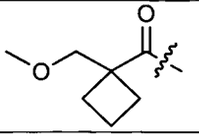
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
267	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
268	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
269; 270	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
271	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
272	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
273	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
274	CH_3	CH_3		=O	H/H	
275	CH_3	H	苯基	=O	H/H	
276	CH_3	CH_3		=O	H/H	
277	CH_3	CH_3		=O	H/H	
278	CH_3	CH_3		=O	H/H	
279; 280	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
281	CH_3	CH_3		=O	H/H	正丁基
282	CH_3	CH_3		=O	H/H	CH_3
283	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
284	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
285	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
286	CH_3	CH_3		=O	H/H	
287	CH_3	CH_3		=O	H/H	
288; 289	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
290	CH_3	H	2-噻吩基	=O	H/H	
291	CH_3	CH_3		H/H	H/H	

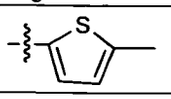
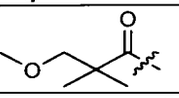
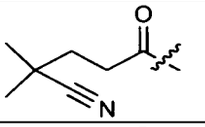
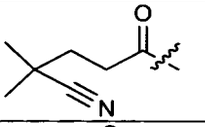
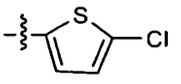
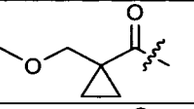
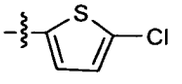
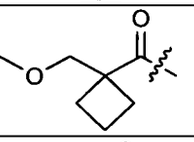
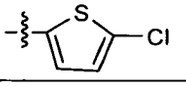
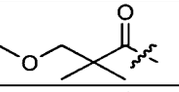
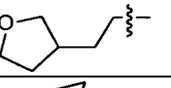
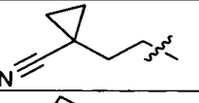
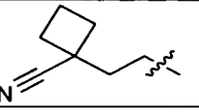
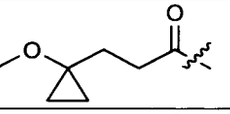
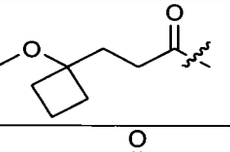
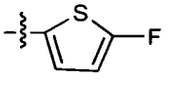
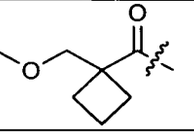
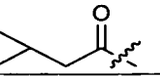
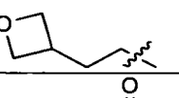
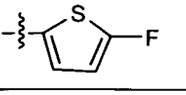
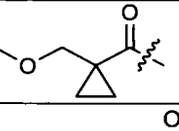
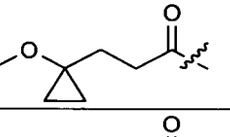
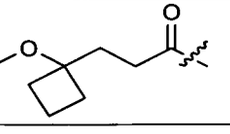
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
292	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
293; 294	CH_3	CH_3		=O	H/H	
295	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
296	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
297	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
298	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
299	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
300	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
301	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
302	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
303	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
304	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
305	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
306	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
307; 308	CH_3	H	2-噻吩基	=O	H/H	
309	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
310	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
311	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
312	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
313	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
314	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
315	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	

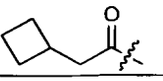
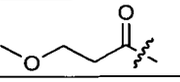
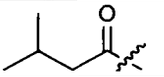
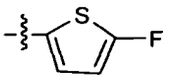
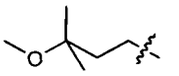
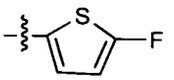
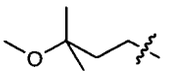
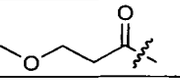
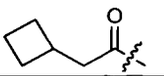
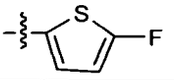
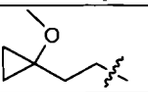
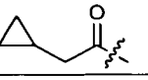
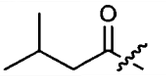
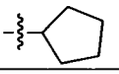
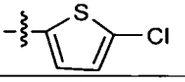
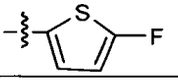
實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
316	CH_3	H	2-噻吩基	=O	H/H	
317	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
318	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
319	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
320	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
321	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
322	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
323	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
324	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
325	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
326	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
327	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
328	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
329	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
330	CH_3	H	苯基	=O	H/H	
331	CH_3	H	苯基	=O	H/H	
332	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
333	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
334	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
335	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	

實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
336	CH_3	CH_3		=O	H/H	
337	CH_3	CH_3		=O	H/H	
338	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
339	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
340	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
341	CH_3	H	2-噻吩基	=O	H/H	
342	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
343	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
344	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
345	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
346	CH_3	H	2-噻吩基	H/H	H/H	
347	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
348	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
349	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
350	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
351	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
352	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
353	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
354	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
355	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	

實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
356	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
357	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
358	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
359	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
360	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
361	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
362	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
363	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
364	CH_3	CH_3	正丁基	H/H	H/H	
365	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
366	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
367	CH_3	CH_3	正丁基	H/H	H/H	
368	CH_3	CH_3	正丁基	H/H	H/H	
369	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
370	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
371	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
372	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
373	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
374	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	

實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
375	CH_3	CH_3	正丁基	H/H	H/H	
376	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
377	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
378	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
379	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
380	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
381	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
382	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
383	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
384	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
385	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
386	CH_3	CH_3	2-噻吩基	=O	H/H	
387	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	
388	CH_3	CH_3	正丁基	H/H	H/H	
389	CH_3	CH_3	正丁基	H/H	H/H	
390	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
391	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
392	CH_3	CH_3		H/H	H/H	

實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
393	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
394	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
395	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
396	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
397	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
398	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
399; 400	CH_3	CH_3	正丁基	=O	H/H	
401; 402	CH_3	CH_3	正丁基	=O	H/H	
403; 404	CH_3	CH_3	正丁基	=O	H/H	
405	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
406	CH_3	CH_3	正丁基	=O	H/H	
407	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
408	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
409; 410	CH_3	CH_3	正丁基	=O	H/H	
411	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
412	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
413	CH_3	CH_3	正丁基	=O	H/H	

實例	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
414	CH_3	CH_3	苯基	H/H	H/H	
415	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
416	CH_3	CH_3	2-噻吩基	H/H	H/H	
417	CH_3	CH_3		=O	H/H	
418	CH_3	CH_3		H/H	H/H	
419	CH_3	H	2-噻吩基	H/H	H/H	
420	CH_3	H	苯基	H/H	H/H	
421	CH_3	CH_3		=O	H/H	
422	CH_3	H	苯基	H/H	H/H	
423	CH_3	H	2-噻吩基	H/H	H/H	
424	CH_3	CH_3		H/H	H/H	H
425	CH_3	CH_3		H/H	H/H	H
426	CH_3	CH_3		H/H	H/H	H
427; 428	$-CH_2CH_2CH_2-$		2-噻吩基	H/H	H/H	H
429; 430	$-CH_2CH_2CH_2-$		苯基	H/H	H/H	H
431	CH_3	CH_3	苯基	=O	H/H	H
432; 433	CH_3	CH_3	正丁基	=O	H/H	H

【0134】 這些化合物，其形式可爲單一立體異構物或其混合物，游離化合物及/或其等生理上可相容之鹽類及/或溶劑化物。

【0135】 根據本發明製備之化合物，例如，由於作用於與一些病症有

關之類鴉片孤兒受體(ORL 1)，因此該等化合物適合作爲藥品中藥物之活性物質。

【0136】 因此，本發明亦提供藥品，其等至少含有一根據本發明製備之化合物，及可擇地適用之添加物及/或輔助物質及/或可擇地其他之活性物質。

【0137】 除含有至少一種根據本發明製備之化合物外，根據本發明之藥品還可選擇性地含有適合之添加物及/或輔助物質，也就是說還可含有載體物質、填充劑、溶劑、稀釋劑、染劑及/或黏合劑等，並可以液體藥品劑型-注射液、滴劑或果汁給藥；或以半固體藥品劑型-顆粒、錠劑、藥丸、貼布、膠囊、藥用膠布/噴塗藥用膠布或噴劑給藥。輔助性物質之選擇及其等用量須視該藥品給藥之方式是否爲口服、經口、非經腸道、靜脈內、腹膜內、皮內、肌肉內、鼻腔用、口腔用、直腸用或局部用，例如用於皮膚、黏膜或眼睛而定。錠劑、膜衣錠、膠囊、顆粒、滴劑、果汁及糖漿等劑型之處方皆適用於口服給藥，且溶液、懸浮液、可容易再調製之乾燥處方及噴劑則皆適用於非經腸道、局部的及吸入等方式之給藥。貯積劑型、溶解劑型或可選擇性加入促進穿透皮膚藥劑之藥膠布劑型皆爲經皮給藥適用之處方。口服或經皮之處方劑型可以延緩釋出根據本發明製備之化合物。根據本發明製備之化合物亦可被使用於非經腸道長期貯積劑型，例如植體或植入之幫浦。原則上，熟知本技術人士所知之其他活性物質亦可根據本發明被添加至藥品中。

【0138】 活性物質之使用劑量係隨著病人之體重、給藥之方式、適應症及病症之嚴重度而有所不同。通常以 0.00005 至 50 毫克/公斤給藥，最好爲至少一種根據本發明製備之化合物以 0.001 至 0.5 毫克/公斤給藥。

【0139】 對於上述所有根據本發明製備之藥品形式而言，特別偏好者

爲，除含有至少一種根據本發明製備之化合物外，該藥品還含有另一種活性物質，尤其爲一種類鴉片劑，較偏好爲一種強效類鴉片劑，特別爲嗎啡，亦或一種麻醉劑，最好爲環己烯巴比妥(hexobarbital)或氟烷(halothane)。

【0140】 於一受偏好之藥品形式中，根據本發明製備之化合物包含純非鏡像異構物及/或鏡像異構物。

【0141】 類鴉片孤兒受體(ORL 1)已被確認特別與疼痛有關。根據本發明製備之藥品可據此被使用於治療疼痛，尤其爲急性、內臟、神經性疼痛或慢性疼痛。

【0142】 因此，本發明亦關於使用根據本發明之化合物以製備治療疼痛(尤其爲急性、內臟、神經性疼痛或慢性疼痛)之藥品。

【0143】 本發明亦關於使用根據本發明之化合物以製備治療焦慮狀態、壓力及與壓力相關之症狀、憂鬱症、癲癇、阿茲海默症、老年失智症、一般性認知功能障礙、學習及記憶障礙(作爲心智活化刺激藥物)、戒斷症狀、酒精及/或毒品及/或藥品濫用及/或依賴性、性功能障礙、心血管疾病、低血壓、高血壓、耳鳴、搔癢症、偏頭痛、聽力受損、腸蠕動不足、食物攝取障礙、厭食症、肥胖、運動障礙、腹瀉、惡病質、尿失禁，或作爲肌肉鬆弛劑、抗痙攣劑或麻醉劑，或用於與一鴉片劑止痛藥或與一麻醉劑同時給藥，或用於利尿或抗尿利鈉作用、抗焦慮，或用於調節運動活動，或用於調節神經傳導物質之釋放及用於治療與其相關之神經退化症，或用於治療戒斷症狀及/或用於降低對類鴉片劑之成癮可能性之藥品。

【0144】 在此情形下，採取上述其中一種使用方式，可能最好化合物之形式爲純非鏡像異構物及/或鏡像異構物，消旋異構物，或該等非鏡像異構物及/或鏡像異構物之不等莫耳數或等莫耳數混合物。

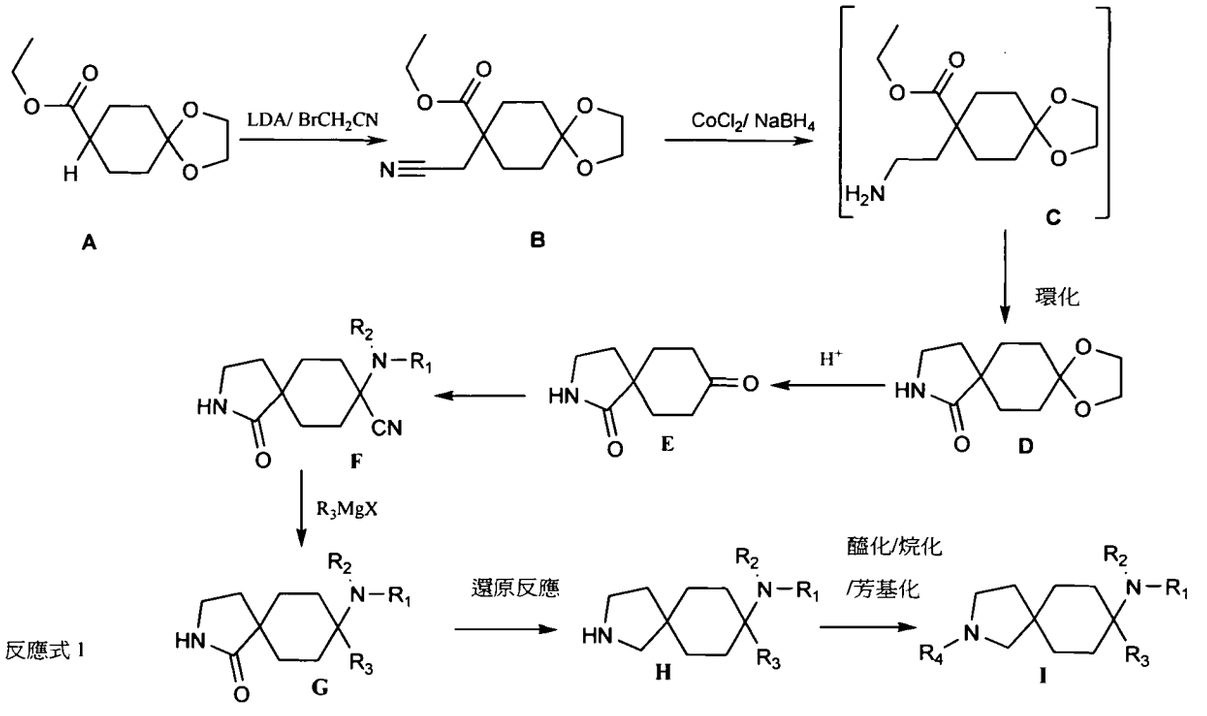
【0145】 此外，本發明亦關於一種治療方法，藉由給予有效治療劑量

之根據本發明之化合物或藥品，來治療非人類哺乳動物或人類之疼痛，特別是慢性疼痛，尤其是治療上述適應症之一。

【0146】 本發明亦關於一種方法用於製備根據下文中之專利說明書及範例所述之本發明化合物。

【0147】 一般合成公式：

【0148】 在一受偏好之實施例中，根據本發明製備之化合物遵循下列一般合成反應式：

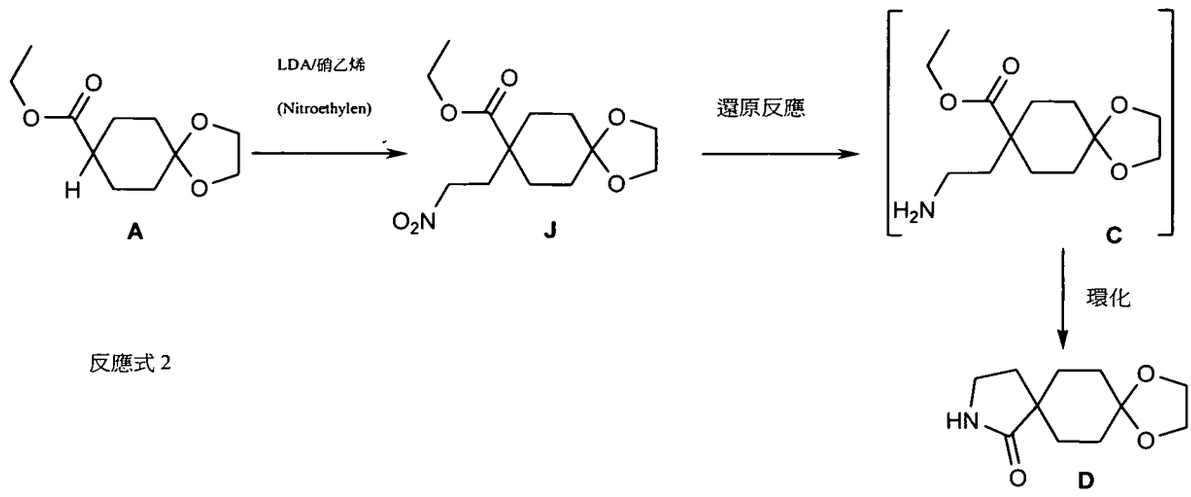


【0149】 步驟1中之化合物A(參考世界專利案WO2007079930)在鹼性條件下被轉換成亞硝酸鹽(nitrile)B(參考世界專利案WO2007127763; 及文獻Reimann, Eberhard et al., Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1988), 321(12), 935-41)。亞硝酸鹽B接著被例如硼化鈷(cobalt boride)(參考世界專利案WO2007127763)還原成中間產物C，中間產物C自發地環化爲內醯胺D，在酸性條件下(硝酸銨鈰/乙腈/水(cerium ammonium nitrate/acetonitrile/water) (參考文獻I. Márko et al., Angew. Chem. 1999, 111,

3411–3413; Tetrahedron 2003, 59, 8989–8999)，氯化鈀-雙-乙腈複合物/丙酮(palladium chloride-bis-acetonitrile complex/acetone) (參考文獻B. H. Lipshutz et al., Tetrahedron Lett. 1985, 26, 705–708)，碘化鈉/氯化鈰(III)/乙腈(sodium iodide/cerium(III) chloride/acetonitrile) (參考文獻E. Marcantoni et al., J. Org. Chem. 1997, 62, 4183–4184) 及硫脲/乙醇/水thiourea/ethanol/water (參考文獻S. Majumdar, A. Bhattacharjya, J. Org. Chem. 1999, 64, 5682–5685) 內醯胺D被脫保護，接著在Strecker反應(Strecker reaction) (參考世界專利案WO2008101660, WO2008009415) 下將其轉換成亞硝酸鹽(nitrile) F。將亞硝酸鹽(nitrile)F接著利用格氏試劑(Grignard reagent)通過Bruylants反應 (參考文獻D.Alberti et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 4321-4325) ，得到通式G之化合物。通式G之化合物可由文獻中已知之方法，例如用氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride) (參考文獻Wang, Jun et al., J. Am. Chem. Soc., 131(23), 8066-8076; 2009; Bhandari, Kalpana et al., Chemistry & Industry (London, United Kingdom), (17), 547-8; 1990)被還原成具有通式H之化合物。再由文獻中已知之方法，將通式H化合物之氮原子烷基化(alkylated) (參考文獻Hutchins, Robert O., Markowitz, Morris J. Org. Chem. 46(17), 3571-4; 1981; Setaki, Despina et al., Bioorg. Chem., 34(5), 248-273; 2006; Stamatiou, G. et al.; Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11(16), 2137-2142; 2001)、芳香基化(arylated) (參考世界專利案WO2007070826, US7157456, WO2002085838)及醯基化(acylated) (參考世界專利案WO2008034731, WO2008036755, US20070117824, WO2007030061)。或者，化合物G也可以先被烷基化或芳香基化，然後再被還原。通式G之極性及非極性非鏡像異構物(但偏好極性非鏡像異構物 G)即由上述合成途徑所製備。

【0150】 在另一受偏好之實施例中，根據本發明製備之化合物

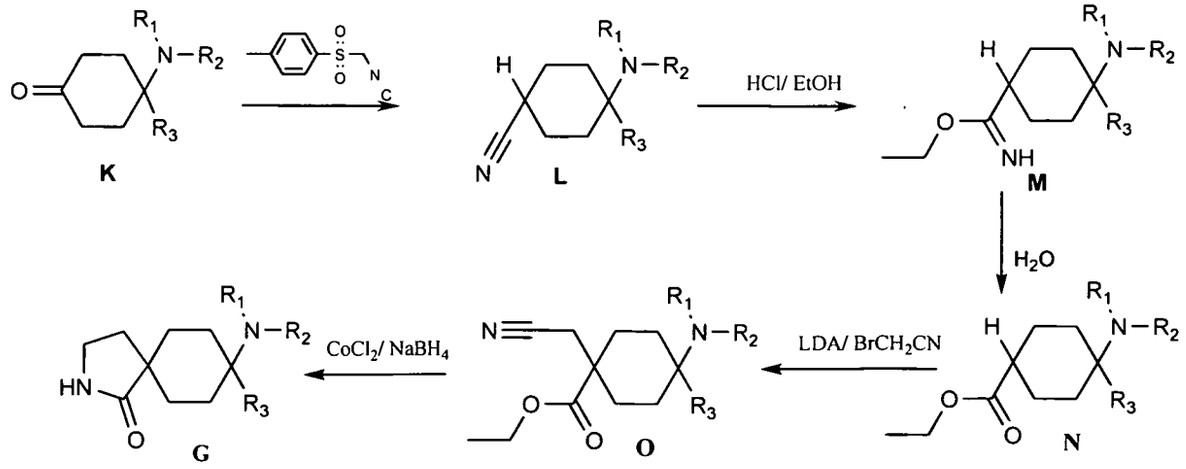
遵循下列一般合成反應式：



反應式 2

【0151】 步驟 1 中之化合物 A(參考世界專利案 WO2007079930)在鹼性條件下被轉換成硝基化合物 J 然後被還原(參考文獻 G.H. Posner, D.R. Crouch, Tetrahedron 1990, 46, 7509-7530; R.J. Flintoft et al., Tetrahedron Lett. 1999, 44, 4485-4488; E.A. Krafft et al., Synthesis 2005, 3245-3252)。化合物 D 之再進一步反應如前述公式(1)。

【0152】 在另一受偏好之實施例中，根據本發明製備之化合物遵循下列一般合成反應式：

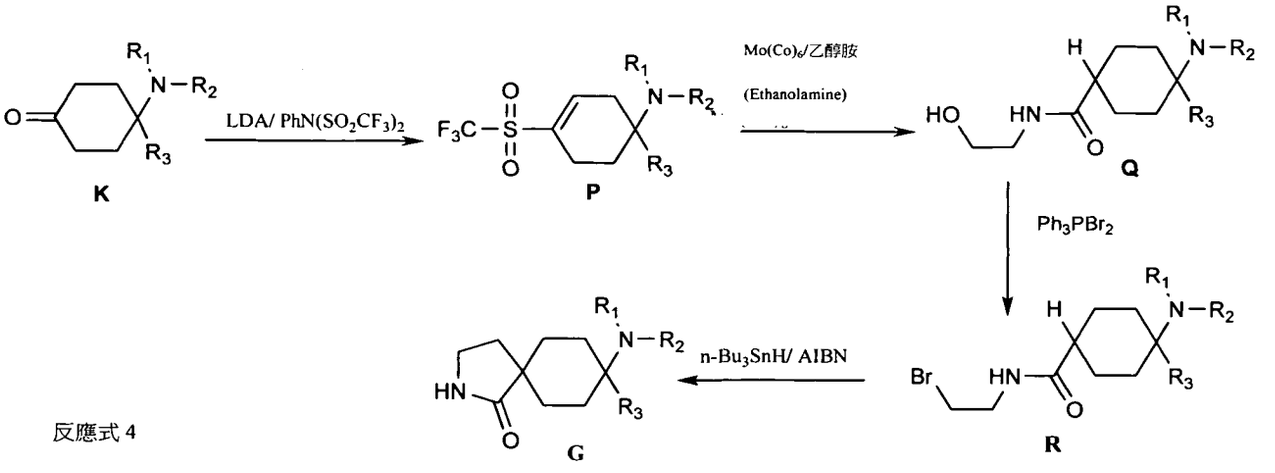


反應式 3

【0153】 步驟 1 中通式 k(合成類似於世界專利案 WO2006 /031610 和

US6573386 方法)之酮(ketones)利用 TosMIC (參考文獻 Van Leusen, Daan et al., Organic Reactions (Hoboken, NJ, United States), 57, 2001)被轉換成通式 L 之腈(nitriles)，通式 L 之腈通過 Pinner 反應(Pinner reaction)(參考文獻 Whitlock, Gavin A. et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 18(9), 2930-2934, 2008; Geffken, Detlef et al., Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany), 321(1), 45-9; 1988)被轉換成亞氨基酯 M (imido-ester M)，然後被水解(參考世界專利案 US2002/58687)。在鹼性條件下，酯 N 如在公式(1)之酯 A 被轉變成腈 O(nitrile O)。腈 O 再於文獻中已知之條件下被還原及被環化爲內醯胺 G(參考世界專利案 WO2007127763)。通式 G 之一極性及一非極性非鏡像異構物即由此合成途徑所製備。化合物 G 之再進一步反應如前述公式(1)。

【0154】 在另一受偏好之實施例中，根據本發明製備之化合物遵循下列一般合成反應式：

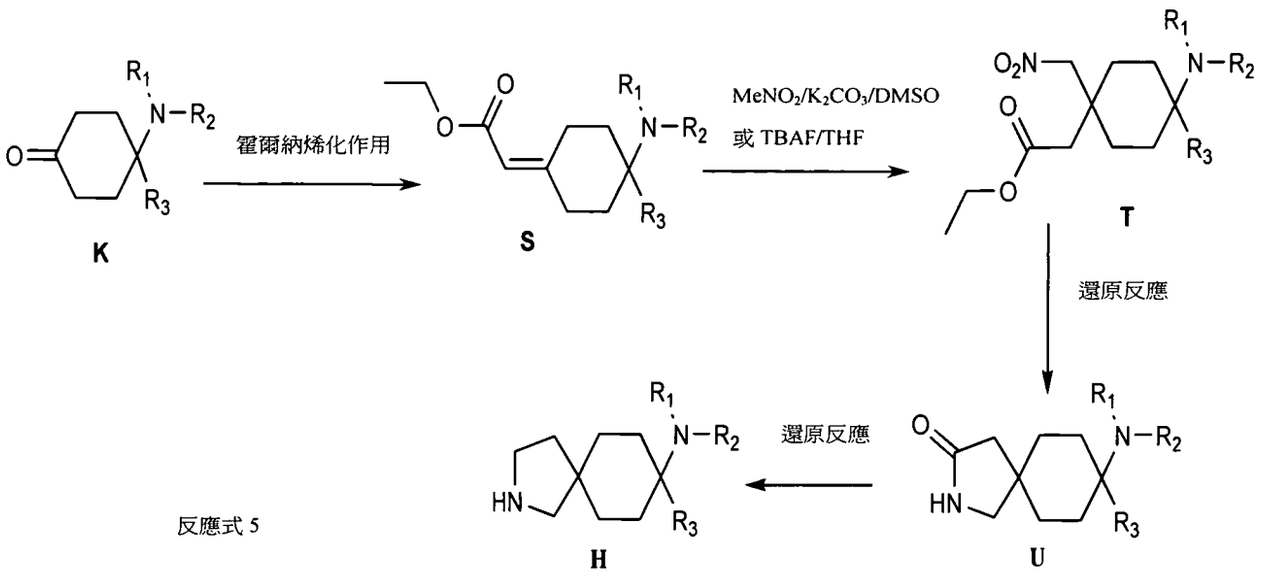


反應式 4

【0155】 步驟 1 中通式 k(合成類似於世界專利案 WO2006 /031610 和 US6573386)之酮(ketones)被轉換成烯醇三氟甲磺酸酯(enol triflates)(P)(參考世界專利案 WO2009111056)。之後在極其溫和之條件下與乙醇胺進行胺羰化反應(參考文獻 O. Lagerlund et al., Tetrahedron 2009, 65, 7646-7652; A.I. Meyers et al., Tetrahedron Lett. 1991, 33, 1181-1184)。 醇 Q 再於文獻(Van der Mey, Margaretha et al., J. Med. Chem. 45(12), 2520-2525; 2002)已知之條件下

被轉變成通式 R 之溴衍生物。化合物 R 接著在一個初級自由基與一個 α,β-不飽和羧酸(α,β-unsaturated carboxylic acid)衍生物之間進行 exo-trig 環化反應，得到化合物G (參考文獻T.J. Murray et al. Tetrahedron 1995, 51, 635-640)。通式 G 之一極性及一非極性非鏡像異構物即由此合成途徑所製備。化合物 G 之再進一步反應如前述公式(1)。

【0156】 在另一受偏好之實施例中，根據本發明製備之化合物遵循下列一般合成反應式：



反應式 5

【0157】 步驟1中通式k(合成類似於世界專利案WO2006 /031610和US6573386)之酮(ketones)經由文獻(Wadsworth, W. S., Jr. Et al., Organic Syntheses, 45, 1965)已知之霍爾納烯化作用(Horner olefination)被轉換成化合物S，通式S之化合物經由邁克爾加成作用(Michael addition)與硝甲烷(nitromethane)反應，得到化合物T (參考世界專利案US5091567; WO2008/129007;文獻J.S. Bryans et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1838-1845)。硝基化合物T再於文獻中已知之條件下被還原及被原位環化爲內醯胺U(參考文獻G.H. Posner, D.R. Crouch, Tetrahedron 1990, 46, 7509-7530; R.J. Flintoft et al., Tetrahedron Lett. 1999, 44, 4485-4488; E.A. Krafft et al.,

Synthesis 2005, 3245-3252)，接著經由還原內醯胺U得到通式H之標的化合物(參考文獻Wang, Jun et al., J. Am. Chem. Soc., 131(23), 8066-8076; 2009; Bhandari, Kalpana et al., Chemistry & Industry (London, United Kingdom), (17), 547-8; 1990)。通式U之一極性及一非極性非鏡像異構物即由此合成途徑所製備。經由文獻中已知之方法，通式H化合物之氮原子再被烷基化(alkylated)(參考文獻Hutchins, Robert O., Markowitz, Morris J. Org. Chem. 46(17), 3571-4; 1981; Setaki, Despina et al., Bioorg. Chem., 34(5), 248-273; 2006; Stamatiou, G. et al.; Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11(16), 2137-2142; 2001)、芳香基化(arylated)(參考世界專利案WO2007070826, US7157456, WO2002085838)及醯基化(acylated)(參考世界專利案WO2008034731, WO2008036755, US20070117824, WO2007030061)。或者，化合物U也可以先被烷基化或芳香基化，然後再被還原。

【0158】 關於根據本發明化合物合成之進一步細節，尤其關於合成適當之反應物單位，可另外再參考以下文獻之全部範圍：世界專利案WO2004/043967、WO2005/063769、WO2005/066183、WO2006/018184、WO2006/108565、WO2007/124903、WO2008/004915及WO2008/009416。熟知本領域技術人士知道如欲合成根據本發明化合物之適當反應物單位，可依上述揭露之公開出版物內之公式及實例類似地製備。

【0159】 範例

【0160】 以下範例被用於更詳細說明本發明，然而，本發明非僅侷限於下列所述之實例。

【0161】 所製備之化合物產量並未被最佳化。所有之溫度皆未被校正。名詞「醚」係指乙醚，「EA」係指乙酸乙酯，「MC」係指二氯甲烷。「當量」(equivalent)係指物質等同量，「m.p.」係指熔點或熔化溫度範圍，

「decomp.」係指分解，「RT」係指室溫，「abs.」係指絕對(意指無水)，「rac.」係指消旋異構物，「conc.」係指濃縮，「min」係指分鐘，「h」係指小時，「d」係指天，「vol. %」係指體積百分比，「wt.%」係指重量百分比，「M」代表體積莫耳濃度。

【0162】 從Darmstadt之E. Merck購得之矽膠60(0.040至0.063毫米)被作爲管柱色層分離法之固定相使用。薄層色層分離試驗係利用從Darmstadt之E. Merck購得之矽膠60 F 254，預塗好之HPTLC薄層片進行。使用於色層分離試驗之移動相混合比例，總以體積/體積表示。

【圖示簡單說明】

無

【實施方式】

實例 1：

【0163】 步驟 1：8-氰甲基-1,4-二氧螺環[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(8-Cyanomethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylic acid ethyl ester)

【0164】 於氬氣，-78 °C 之下，將溶於正己烷(*n*-hexane)(22 毫升，55 毫莫耳)之 2.5M 正丁基鋰(n-butyl lithium)溶液逐滴加入到溶於 80 毫升無水四氫呋喃之二異丙基胺(diisopropylamine)(5.56 克，55 毫莫耳) 溶液，然後將該混合物於 0°C 下攪拌 15 分鐘。將溶解於 15 毫升四氫呋喃中之乙基-1,4-二氧螺環[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(ethyl 1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylate)(10.7 克，50 毫莫耳)溶液，於-78 °C 下，20 分鐘內逐滴加入至上述混合物(檸檬黃溶液)中。將得到之深黃混合物於-78°C 下攪拌 1.5 小時並將溶於 15 毫升四氫呋喃之溴乙腈(bromoacetonitrile)(7.16 克，3.98 毫升，60 毫莫耳)及 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2-(1H)-嘧啶酮(1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1*H*)pyrimidone)(DMPU，3.20 克，3.0 毫升，

25 毫莫耳)溶液逐滴加入。之後，將此橘色溶液緩慢加熱至室溫並攪拌過夜。將 0.5N 鹽酸(38 毫升) 加入現已變爲紅棕色之溶液後，相被分離。接著用二乙醚(diethyl ether)(3×50 毫升)萃取水相部分。合併後之有機相用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(2×100 毫升)及飽和氯化鈉(sodium chloride)溶液(4×100 毫升)洗滌，然後用硫酸鈉(sodium sulfate)乾燥並在真空濃縮。最後用乙酸乙酯/環己烷(ethyl acetate/cyclohexane)(1：2)將粗產物(12.1 克)經快速色層分離法(flash chromatography)(400 克，20×7.5 釐米)純化。

產量：6.50 克(51%)，淺黃色油狀物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.62–1.76 (m, 6H); 2.17–2.29 (m, 2H); 2.57 (s, 2H); 3.93 (t, 4H, J = 2.2 Hz); 4.23 (q, 2H, J = 7.1 Hz).

【0165】 步驟 2： 1,4-二氧雜-10- 氮二螺環[4.2.4.2] 十四烷-9-酮(1,4-Dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-one)

【0166】 於氬氣，0 °C 之下，將硼氫化鈉(Sodium borohydride)(4.84 克，128 毫莫耳)分批加入到溶解於 100 毫升四氫呋喃及 50 毫升水中之 8-氰甲基-1,4-二氧螺環[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(8-Cyanomethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylic acid ethyl ester)(6.50 克，25.6 毫莫耳)及無水氯化鈷(Ⅱ)(cobalt(II) chloride)(1.66 克，12.8 毫莫耳)之覆盆子色混合物中，接著將合併後之混合物在室溫攪拌過夜。在這操作期間該溶液變成黑色。由於反應未完全，再加入氯化鈷(II)(830 毫克，6.4 毫莫耳)和硼氫化鈉(2.42 克，64 毫莫耳)，並將該混合物再攪拌另外 24 小時。接著再將 25%氨水溶液(5 毫升)加入到反應混合物中，並將混合物過濾。過濾器上之殘留物用四氫呋喃/水(2：1)洗滌。然後將濾液在真空濃縮，再用二氯甲烷(methylene chloride)(3×50 毫升)萃取該水溶液。最後將合併之有機萃取物用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：4.64 克(86%)，產物爲白色固體，其仍然含有大約 30%之反應物。

【0167】 步驟 3 ： 2- 氮 螺 環 [4.5] 癸 烷 -1,8- 二 酮 (2-Azaspiro[4.5]decane-1,8-dione)

【0168】 將對-甲苯磺酸(*p*-toluenesulfonic acid)(5.00 克，26.3 毫莫耳)加入到溶解於甲醇(methanol)(75 毫升)和水(25 毫升)中之 1,4-二氧雜-10-氮二螺環[4.2.4.2]十四烷-9-酮(1,4-Dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-one)溶液，接著將此混合物在室溫攪拌 24 小時，在 50°C 攪拌 24 小時。然後用 5N 氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液將該反應混合物調整成鹼性並濃縮。將殘餘物用水(50 毫升)稀釋，並用二氯甲烷(6×30 毫升)萃取該混合物。再將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。接著用乙酸乙酯/二氯甲烷(4:1)和乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇(3 ： 1 ： 1)將粗產物(2.09 克)經快速色層分離法(flash chromatography)(200 克，20×5.7 釐米)純化。最後再將該混合部分(850 毫克)用叔丁基甲基醚(*tert*-butyl methyl ether)/甲醇(14 ： 1)通過快速色層分離系統(100 克，20×4.0 釐米)再次純化。

產量：1.20 克(33%)，產物爲白色固體。

熔點：128-130°C。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.73–1.89 (m, 2H); 2.08–2.21 (m, 4H); 2.33 (ddd, 2H, J = 5.8, 10.2 and 15.0 Hz); 2.70 (td, 2H, J = 6.3 and 14.8 Hz); 3.41 (dt, 2H, J = 0.8 and 7.1 Hz); 3.72 (s, 1H).

【0169】 步驟 4 ： 二甲基氨基-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈 (Dimethylamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)

【0170】 將4N鹽酸(2.15毫升，8.56毫莫耳)及溶於甲醇(16毫升)中之 2-氮螺環[4.5]癸烷-1,8-二酮(2-Azaspiro[4.5]decane-1,8-dione)(1.20克，7.17毫莫耳)加入到40%二甲胺(dimethylamine)水溶液(3.6毫升，28.7毫莫耳)，然後

冷卻至0°C及加入甲醇(1.6毫升)。將氰化鉀(Potassium cyanide)(931毫克，14.3毫莫耳)添加到此混合物中，並將混合物在室溫下攪拌過週末。在加入水(30毫升)之後，將該溶液用二乙醚(diethyl ether)和二氯甲烷(每一種3×30毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：1.40克(88%)，產物爲白色固體。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.67 (m, 3H); 1.76–2.09 (m, 5H); 2.18–2.31 (m, 2H); 2.33 and 2.35 (2s, 6H); 3.28–3.35 (m, 2H); 6.50 and 6.60 (2s, 1H). 此係一大約比率2：1之非鏡像異構物混合物。

【0171】 步驟5： 8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-Benzyl-8-(dimethyl-amino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(實例1，極性非鏡像異構物，實例2，非極性非鏡像異構物)

【0172】 於氬氣，0 °C 之下，將溶於 60 毫升無水四氫呋喃之二甲基氨基-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(Dimethylamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(1.40 克，6.3 毫莫耳)溶液逐滴加入到溶於四氫呋喃(9.5 毫升，19 毫莫耳)之 2M 苯甲基氯化鎂(benzylmagnesium chloride)溶液。之後，將混合物在室溫下攪拌過夜，再將20%氯化銨(ammonium chloride)溶液(25 毫升)加入到該反應液中，相被分離。將水相用乙酸乙酯(3×30 毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇(48：1)及 0.25%氨水(25%在水中)將粗產物(2.00 克)經快速色層分離法(flash chromatography)(100 克，20×4.0 釐米)純化。最後再將該混合部分(560 毫克)用二氯甲烷/異丙醇(isopropanol)(95：5)及 1%氨水(25%在水中)通過快速色層分離系統(38 克，20×2.5 釐米)再次純化。

實例1(極性非鏡像異構物)

產量：511毫克(28%)，無色油，其還含有將近20%之非極性非鏡像異構物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.53–1.63 (m, 4H); 1.67-1.75 (m, 2H); 1.85–1.92 (m, 2H); 1.95 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 2.28 (s, 6H); 2.77 (s, 2H); 3.21–3.26 (m, 2H); 5.71 (br s, 1H); 7.13–7.26 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 28.2; 29.0; 35.3; 36.7; 37.4; 38.6; 41.5; 57.6; 125.7; 127.7; 130.8; 139.2; 182.6.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 287.3, R_t = 1.0 分鐘.

實例2(非極性非鏡像異構物)

產量：970毫克(54%)，白色固體

熔點：202-204°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.05–1.19 (m, 4H); 1.67–1.80 (m, 4H); 2.00–2.14 (m, 2H); 2.30 (s, 6H); 2.62 (s, 2H); 3.15 (t, 2H, J = 7.2 Hz); 5.90 (br s, 1H); 7.00–7.13 (m, 2H); 7.15–7.28 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 26.9; 28.6; 31.6; 37.0; 38.8; 43.6; 57.1; 125.6; 127.7; 130.6; 139.3; 183.3.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 287.3, R_t = 2.3 分鐘.

實例3：

【0173】 (8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-Benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine) (實例3，極性非鏡像異構物)

【0174】 將溶於35毫升無水四氫呋喃之8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮(8-Benzyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(極性非鏡像異構物)(663毫克，2.3毫莫耳)加到在無水四氫呋喃(20毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)懸浮液(436毫克，11.5毫莫耳)並同時用冰冷卻，接著將混合物在60°C下攪拌過夜。用水(300微升)，1N氫氧化鈉(sodium

hydroxide)溶液(1毫升)然後再用水(1毫升)加入到該混合物中並同時用冰冷卻，接著將混合物在室溫下攪拌1小時。再將懸浮液通過海砂過濾並將殘餘物用四氫呋喃洗滌。濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

實例3(極性非鏡像異構物)

產量：588毫克(94%)，爲無色油

部分粗產物(165毫克)用二氯甲烷/甲醇(9：1)及1%氨水(25%在水中)經快速色層分離法(flash chromatography)(5克，15×0.9釐米)純化後，得到130毫克產物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.07–1.22 (m, 4H); 1.48 (t, 2H, J = 7.2 Hz); 1.62–1.75 (m, 4H); 2.30 (s, 6H); 2.41 (s, 2H); 2.60 (s, 2H); 2.80 (br s, 1H); 2.85 (t, 2H, J = 7.2 Hz); 7.08–7.11 (m, 2H); 7.14–7.26 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.0; 31.3; 36.7; 37.1; 41.1; 42.2; 45.5; 55.9; 57.6; 125.6; 127.7; 130.6; 139.3.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 273.4, R_t = 0.2 分鐘.

實例 4：

【0175】 (8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-Benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(實例4，非極性非鏡像異構物)

【0176】 將溶於30毫升無水四氫呋喃之8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-Benzyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)非極性非鏡像異構物)(700毫克，2.44毫莫耳)加到在無水四氫呋喃(30毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)之懸浮液(463毫克，12.2毫莫耳)並同時用冰冷卻，接著將混合物在60°C下攪拌過夜。用水(300微升)，1N氫氧化鈉(sodium hydroxide)

溶液(1毫升)然後再用水(1毫升)加入到該混合物中並同時用冰冷卻，接著將混合物在室溫下攪拌1小時。再將懸浮液通過海砂過濾並將殘餘物用四氫呋喃洗滌。濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

實例4(非極性非鏡像異構物)

產量：640毫克(96%)，爲無色油

部分粗產物(154毫克)用二氯甲烷/甲醇(9：1)及1%氨水(25%在水中)經快速色層分離法(flash chromatography)(5克，15×0.9釐米)純化後，得到117毫克產物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.09–1.27 (m, 6H); 1.62–1.71 (m, 4H); 2.23 (br s, 1H); 2.29 (s, 6H); 2.58 (s, 2H); 2.61 (s, 2H); 2.82 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 7.09–7.26 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.8; 31.3; 36.0; 36.7; 37.1; 42.4; 46.6; 57.6; 61.3; 125.5; 127.6; 130.6; 139.4.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 273.4, R_t = 0.3 分鐘

實例5：

【0177】 8-苯甲基-3-甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-Benzyl--3-*methyl*--3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(實例5，極性非鏡像異構物)

【0178】 將37%甲醛(formalin)溶液(1.30毫升)，冰醋酸(glacial acetic acid)(650微升)及氰基硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)(205毫克，3.2毫莫耳)加入溶於甲醇(6.5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺(極性非鏡像異構物)(8-Benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine (polar diastereomer) (207毫克，0.76毫莫耳) 溶液，接著將混合物在室溫下攪拌16小時。在加入飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(20毫升)後，將混合物用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真

空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(9：1)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(220毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例5(極性非鏡像異構物)

產量：160毫克(73%)，白色固體

熔點：89-91 ℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.07–1.17 (m, 2H); 1.26–1.33 (m, 2H); 1.56 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.62–1.72 (m, 4H); 2.07 (s, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.29 (s, 6H); 2.43 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.61 (s, 2H); 7.09–7.13 (m, 2H); 7.15–7.27 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 33.3; 36.8; 37.2; 40.8; 41.7; 42.7; 55.6; 57.5; 66.7; 125.6; 127.7; 130.7; 139.5.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 287.3, R_t = 0.2 分鐘

實例 6：

【0179】 (8-苯甲基-3-甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-Benzyl-3-methyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(實例6，非極性非鏡像異構物)

【0180】 將37%甲醛(formalin)溶液(1毫升)，冰醋酸(glacial acetic acid)(500微升)及氰基硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)(138毫克，2.2毫莫耳)加入溶於甲醇(5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺(非極性非鏡像異構物)(8-Benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine (non-polar diastereomer) (150毫克，0.55毫莫耳) 溶液，接著將混合物在室溫下攪拌16小時。在加入飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(20毫升)後，將混合物用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(9：1)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(199毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例6(非極性非鏡像異構物)

產量：110毫克(70%)，白色固體

熔點：57-58 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18–1.30 (m, 4H); 1.37 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.64–1.77 (m, 4H); 2.28 (s, 3H); 2.31 (s, 2H); 2.33 (s, 6H); 2.45 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.65 (s, 2H); 7.14–7.31 (m, 5H). 在 4.76 ppm (s)之信號屬於未知雜質。

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.4: 32.8; 36.0; 36.8; 37.1; 41.5; 42.7; 56.4; 57.5; 71.2; 74.8; 125.5; 127.7, 130.7; 139.4. 在 56.0 和 75.0 之間之信號之一屬於未知雜質。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 287.4, R_t = 0.2 分鐘

實例7：

【0181】 1-[8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮(1-[8-Benzyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone)(實例7，極性非鏡像異構物)

【0182】 將三乙胺(Triethylamine)(203毫克，279微升，2.01毫莫耳)和乙酸酐(acetic anhydride)(137毫克，126微升，1.34毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺溶液(極性非鏡像異構物)(8-benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine (polar diastereomer)(183毫克，0.67毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌3小時。在加入二氯甲烷(30毫升)後，將溶液用25%飽和碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(10毫升)洗滌，然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水將粗產物(220毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例7(極性非鏡像異構物)

產量：138毫克(65%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.05–1.25 (m, 4H); 1.59–1.77 (m, 6H); 1.88 and 1.98 (2 s, 3H); 2.28 and 2.30 (2 s, 6H); 2.60 and 2.63 (2 s, 2H); 2.92 and 3.05 (2 s, 2H); 3.37–3.45 (m, 2H); 7.04–7.29 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.1; 22.4; 29.7; 29.74; 29.9; 36.8; 36.9; 37.0; 37.1; 38.2; 39.8; 40.2; 42.1; 43.7; 45.7; 54.0; 55.8; 57.6; 57.62; 125.8; 126.0; 127.8; 128.0; 130.5; 130.6; 138.8; 139.1; 169.2; 169.4.

有時雙倍之信號組係基於受阻轉動(hindered rotation)。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 315.3, R_t = 2.3 分鐘

實例8：

【0183】 1-[8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮(1-[8-Benzyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone)(實例8，非極性非鏡像異構物)

【0184】 將三乙胺(Triethylamine)(188毫克，258微升，1.86毫莫耳)和乙酸酐(acetic anhydride)(126毫克，116微升，1.24毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺溶液(非極性非鏡像異構物)(8-benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine (non-polar diastereomer)(169毫克，0.62毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌3小時。在加入二氯甲烷(40毫升)後，將溶液用25%飽和碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(10毫升)洗滌，然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水將粗產物(203毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例8(非極性非鏡像異構物)

產量：146毫克(75%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.11–1.26 (m, 4H); 1.54 and 1.52 (2 t, 2H, J = 7.2 Hz); 1.63–1.77 (m, 4H); 1.97 and 1.98 (2 s, 3H); 2.28 and 2.95 (2 s, 6H); 2.63 (s, 2H); 3.14 and 3.19 (2 s, 2H); 3.34 and 3.38 (2 t, 2H, J = 7.2 Hz); 7.09–7.29 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.0; 22.4; 29.0; 29.1; 29.54; 29.57; 32.2; 33.6; 36.5; 36.6; 37.0; 40.2; 41.9; 44.3; 46.1; 57.6; 57.62; 58.3; 60.8; 125.6; 125.8; 127.8; 127.9; 130.6; 130.7; 139.0; 139.3; 169.1; 169.2.

有時雙倍之信號組係基於受阻轉動。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 315.3, R_t = 2.5 分鐘

實例9：

【0185】 (8-苯甲基-3-丁基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-Benzyl-3-butyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(實例9，非極性非鏡像異構物)

【0186】 將氰基硼氫化鈉(Sodium cyanoborohydride)(177毫克，2.82毫莫耳)和丁醛(butyraldehyde)(86毫克，106微升，1.19毫莫耳)加入溶於甲醇(5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(非極性非鏡像異構物)(162毫克，0.59毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將冰醋酸(glacial acetic acid)(600微升)加入該混合物，並在室溫下另外攪拌16小時。在加入飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)(20毫升)溶液後，將混合物用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水將粗產物(202毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例9(非極性非鏡像異構物)

產量：150毫克(87%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.10–1.20 (m, 2H); 1.26–1.40 (m, 4H); 1.52–1.65 (m, 4H); 1.67–1.82 (m, 4H); 2.28 (s, 6H); 2.62 (s, 2H); 2.70–2.77 (m, 4H); 2.95 (br t, 2H, J = 6.5 Hz); 7.07–7.11 (m, 2H); 7.16–7.28 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.6; 20.2; 28.5; 29.2; 31.4; 33.5; 36.5; 37.0; 41.3; 53.8; 56.3; 57.3; 66.7; 125.8; 127.9; 130.6; 138.8.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 1.2 分鐘

實例10：

【0187】 8-苯甲基-3-丁基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-Benzyl-3-butyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(實例10，極性非鏡像異構物)

【0188】 將丁醯氯(Butyryl chloride)(134毫克，132微升，1.26毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺溶液(8-benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine (polar diastereomer) (極性非鏡像異構物)(169毫克，0.62毫莫耳)及三乙胺(Triethylamine)(193毫克，264微升，1.9毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用二氯甲烷(20毫升)稀釋，並用25%碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(2×10毫升)洗滌。然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(240毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例10(極性非鏡像異構物)

產量：159毫克(75%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 and 0.93 (2 t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.04–1.23 (m, 4H); 1.53–1.77 (m, 8H); 2.04 and 2.77 (2 t, 2H, J = 7.5 Hz); 2.28 and 2.30 (2 s, 6H); 2.60 and 2.63 (2 s, 2H); 2.92 and 3.06 (2 s, 2H); 3.36–3.44 (m, 2H); 7.04–7.29 (m,

5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.9; 14.0; 18.3; 18.5; 29.59; 29.6; 29.8; 29.9; 36.4; 36.7; 36.8; 36.84; 37.0; 37.1; 37.9; 39.7; 40.0; 42.0; 43.7; 44.9; 54.0; 54.9; 57.61; 57.64; 125.7; 125.9; 127.8; 128.0; 130.5; 130.6; 138.8; 139.1; 171.9.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+ = 343.4$, $R_t = 2.7$ 分鐘

實例11：

【0189】 8-苯甲基-3-丁基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-Benzyl-3-butyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(實例11，非極性非鏡像異構物)

【0190】 將丁醯氯(Butyryl chloride)(134毫克，132微升，1.26毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺溶液(非極性非鏡像異構物)(8-benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine (non-polar diastereomer)(173毫克，0.63毫莫耳)及三乙胺(Triethylamine)(193毫克，264微升，1.9毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物用二氯甲烷(20毫升)稀釋，並用25%碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(2×10毫升)洗滌。然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(300：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(220毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例11(非極性非鏡像異構物)

產量：157毫克(73%)，爲白色固體

熔點：98-105 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.93 and 0.94 (2 t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.12–1.26 (m, 4H); 1.41

and 1.50 (2 t, 2H, J = 7.1 Hz); 1.59–1.77 (m, 6H); 2.13–2.19 (m, 2H); 2.28 and 2.30 (2 s, 6H); 2.62 (s, 2H); 3.16 and 3.19 (2 s, 2H); 3.33 and 3.38 (2 t, 2H, J = 7.1 Hz); 7.09–7.28 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 14.02; 18.3; 18.4; 29.0; 29.1; 29.5; 29.6; 32.0; 33.6; 36.2; 36.5; 36.6; 36.8; 37.0; 40.0; 41.9; 44.3; 45.3; 57.6; 57.7; 58.4; 60.0; 125.6; 125.7; 127.8; 127.9; 130.6; 130.7; 139.1; 139.3; 171.6; 171.7.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 343.3, R_t = 2.9 分鐘

實例12：

【0191】 (8-苯甲基-3-(環戊基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 (8-Benzyl-3-(cyclopentylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine) (實例12，非極性非鏡像異構物)

【0192】 將環戊烷甲醛(Cyclopentanecarbaldehyde)(125毫克，136微升，1.3毫莫耳)及冰醋酸(glacial acetic acid)(500微升)加入溶於甲醇(5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺溶液(非極性非鏡像異構物)(8-benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine (non-polar diastereomer)(202毫克，0.74毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌2小時。在加入氰基硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)(200毫克，3.1毫莫耳)後，將混合物在室溫下攪拌24小時。接著將反應混合物用二氯甲烷(20毫升)稀釋，再加入飽和碳酸氫鈉溶液(25毫升)後，相被分離。用二氯甲烷(3×20毫升)萃取水相部分，然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(283毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例12(非極性非鏡像異構物)

產量：192毫克(73%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.11–1.29 (m, 6H); 1.37 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.45–1.80 (m, 10H); 1.98 (td, 1H, J = 15.4, 7.8 Hz); 2.29 (s, 6H); 2.39 (d, 2H, J = 7.2 Hz); 2.41 (s, 2H); 2.58 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.62 (s, 2H); 7.09–7.25 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1; 29.4; 31.5; 32.5; 34.6; 36.7; 37.1; 38.8; 41.0; 54.7; 57.5; 62.5; 68.5; 125.6; 127.7; 130.7; 139.3.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 2.0 分鐘

實例13：

【0193】 8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-Dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(實例13，一非鏡像異構物)

【0194】 於氬氣，0 ℃之下，將溶於15毫升四氫呋喃之二甲基氨基-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(Dimethylamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(330毫克，1.49毫莫耳)溶液逐滴加入到溶於四氫呋喃(2.4毫升，4.8毫莫耳)之2M苯基氯化鎂(phenylmagnesium chloride)溶液。之後，將混合物在室溫下攪拌過夜，再將20%之氯化銨(ammonium chloride)溶液(15毫升)加入到該反應液中，相被分離。再將水相用乙酸乙酯(2×15毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及0.5%氨水(33%在水中)將粗產物(520毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(45克，23×2.5釐米)純化。

實例13(一非鏡像異構物)

產量：155毫克(38%)，爲白色固體

熔點：183-185 ℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.30–1.37 (m, 2H); 1.61 (t, 2H, J = 13.5 Hz); 1.97 (t, 2H, J =

6.9 Hz); 2.05 (s, 6H); 2.21 (dt, 2H, J = 3.1 and 13.1 Hz); 2.62 (br d, 2H, J = 14.4 Hz); 3.26–3.32 (m, 2H); 6.17 (br s, 1H); 7.21–7.30 (m, 1H); 7.30–7.39 (m, 4H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 28.2 (2C); 29.3; 32.8; 37.9 (2C); 38.8 (2C); 43.1; 58.7; 126.5; 126.8 (2C); 127.5 (2C); 139.4; 182.9.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 273.3, R_t = 1.4 分鐘

實例14及15：

【0195】 步驟1：(4-二甲基氨基-4-苯基亞環己基)乙酸乙酯((4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexylidene)acetic acid ethyl ester)

【0196】 於氬氣下，將叔丁醇鉀(Potassium *tert*-butylate)(1.93克，17.3毫莫耳)加入溶於20毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之膦醯基乙酸三乙酯(phosphonoacetic acid triethyl ester)(3.86克，3.14毫升，17.3毫莫耳)溶液，在室溫下攪拌該混合物10分鐘，並將溶於40毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之4-(二甲氨基)-4-苯基環己酮(4-(dimethylamino)-4-phenylcyclohexanone)(2.50克，11.5毫莫耳)溶液加入之後，在室溫下攪拌該混合物1小時，然後倒入冰水(50克)。接著將水性懸浮液用乙醚(diethyl ether)(4×40毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：3.39毫克(100%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 2.06 (s, 6H); 2.10–2.25 (m, 5H); 2.45 (m, 1H); 2.67 (m, 1H); 3.20 (m, 1H); 4.13 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 5.60 (s, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.31–7.40 (m, 4H).

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 288.3, R_t = 2.7 分鐘

【0197】 步驟2：(4-二甲基氨基-2-硝基甲基-4-苯基環己基)乙酸乙酯((4-Dimethylamino-2-nitromethyl-4-phenylcyclohexyl)acetic acid ethyl ester)

【0198】 將硝基甲烷(Nitromethane)(138毫克，122微升，2.26毫莫耳)加入溶於30毫升四氫呋喃之(4-二甲基氨基-4-苯基亞環己基)乙酸乙酯(4-dimethylamino-4-phenylcyclohexylidene)acetic acid ethyl ester)(500毫克，1.74毫莫耳)和四正丁基氟化銨三水合物(tetra-*n*-butylammonium fluoride trihydrate)(602毫克，1.91毫莫耳)混合物，接著在70°C攪拌該混合物6小時。然後將反應混合物在真空濃縮，最後用乙酸乙酯/甲醇(95：5)將殘餘物(1.10克)經快速色層分離法(flash chromatography)(38克，20×2.5釐米)純化。

產量：453毫克(75%)，微黃色油。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 圖譜顯示所有需要之信號。此係一大約3：2比率之非鏡像異構物混合物。

【0199】 步驟3：8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮(8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例14，極性非鏡像異構物，實例15，非極性非鏡像異構物)

【0200】 將溶於32毫升乙醇之(4-二甲基氨基-2-硝基甲基-4-苯基環己基)乙酸乙酯((4-Dimethylamino-2-nitromethyl-4-phenylcyclohexyl)acetic acid ethyl ester)(1.13克，3.24毫莫耳)溶液加入鐵粉(904毫克，16.2毫莫耳)、氯化銨(ammonium chloride)(4.33克，81毫莫耳)及水(3.3毫升)之混合物中，並將該混合物在80°C下攪拌5小時。接著將混合物過濾，殘餘物用乙醇洗滌。濾液用5%碳酸氫鈉溶液(1毫升)調整成鹼性並在真空濃縮。接著用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物經快速色層分離法(flash chromatography)(38克，20×2.5釐米)純化。最後再將分離出之非鏡像異構物混合物用上述之溶析液經中壓色層分離法及PuriFlash卡套(PF-15SIHP, 40 g)純化。

實例14(極性非鏡像異構物)

產量：330 毫克(37%)，產物爲白色固體。

熔點：210-215°C。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.45 (m, 2H); 1.73–1.82 (m, 2H); 1.86–2.01 (m, 2H); 2.02 (s, 6H); 2.05 (s, 2H); 2.10–2.30 (m, 2H); 3.26 (s, 2H); 6.28 (s, 1H); 7.25–7.30 (m, 3H); 7.35–7.40 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.2; 32.7; 37.98; 38.0; 39.0; 43.3; 52.8; 53.4; 60.1; 126.7; 127.4; 127.7; 136.0; 177.4.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 273.3, R_t = 1.3 分鐘

實例15(非極性非鏡像異構物)

產量：215 毫克(24%)，產物爲白色固體。

熔點：218-223°C。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.45 (m, 2H); 1.50–1.58 (m, 1H); 1.73–1.82 (m, 2H); 1.85–2.02 (m, 2H); 2.04 (s, 6H); 2.13–2.18 (m, 1H); 2.30 (s, 2H); 3.02 (s, 2H); 5.41 (br s, 1H); 7.27–7.32 (m, 3H); 7.36–7.41 (m, 2H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.2; 32.9; 38.0; 38.1; 39.2; 42.4; 53.9; 60.4; 126.6; 127.5; 127.7; 136.3; 177.6.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 273.3, R_t = 1.6 分鐘

實例16：

【0201】 8-丁基-8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-Butyl-8-dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(實例16，一非鏡像異構物)

【0202】 於氬氣，0 °C之下，將溶於15毫升四氫呋喃之二甲基氨基-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(Dimethylamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(390毫克，1.76毫

莫耳)溶液逐滴加入到溶於四氫呋喃(3.5毫升，7毫莫耳)之2M正丁基氯化鎂(*n*-butylmagnesium chloride)溶液。之後，將混合物在室溫下攪拌過夜，再將20%之氯化銨(ammonium chloride)溶液(15毫升)加入到該反應液中，相被分離。再將水相用乙酸乙酯(2×20毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇[9:1→4:1→4:1 + 1%氨水(在水中33 %)]將粗產物(334毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(32克，20×2.5釐米)純化。之後，用二氯甲烷/甲醇[9:1 + 0.5%氨水(33%在水中)]將混合部分，經更新之快速色層分離法(12克，18×1.6釐米)純化。

實例16(一非鏡像異構物)

產量：185毫克(42%)，爲白色固體

熔點：148-151 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.08–1.35 (m, 10H); 1.71 (br d, 2H, J = 13.0 Hz); 1.98 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.06 (dt, 2H, J = 13.0 Hz); 2.20 (s, 6H); 3.23–3.31 (m, 2H); 6.85 (s, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 23.8 (2C); 26.7; 27.3; 28.4; 31.0 (2C); 32.3; 37.1 (2C); 39.0; 43.6; 55.9; 183.5.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 253.3, R_t = 1.5. 分鐘

實例17：

【0203】 8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(實例17，一非鏡像異構物)

【0204】 於氬氣，0 °C之下，將溶於15毫升四氫呋喃之二甲基氨基-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(Dimethylamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(800毫克，3.6毫莫

耳)溶液逐滴加入到溶於四氫呋喃(11.5毫升，11.5毫莫耳)之1M 2-噻吩溴化鎂(2-thienylmagnesium bromide)溶液。之後，將混合物在室溫下攪拌過夜，再將20%氯化銨(ammonium chloride)溶液(35毫升)加入到該反應液中，相被分離。再將水相用乙酸乙酯(2×30毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇[9:1 + 2%氨水(33%在水中)]將粗產物(950毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(80克，17×3.7釐米)純化。

實例17(一非鏡像異構物)

產量：840毫克(84%)，爲微黃色固體

熔點：168-174 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26–1.36 (m, 2H); 1.69 (dt, 2H, J = 3.2 and 13.8 Hz); 1.99 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.10 (s, 6H); 2.20 (dt, 2H, J = 3.2 and 13.1 Hz); 2.45 (br d, 2H, J = 13.6 Hz); 3.25–3.34 (m, 2H); 6.76 (br s, 1H); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1 and 3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, J = 3.6 and 5.1 Hz); 7.21 (dd, 1H, J = 1.1 and 5.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.9 (2C); 31.9(2C); 32.5; 38.0 (2C); 38.9; 43.4; 58.4; 122.8; 123.6; 126.0; 145.4; 183.0.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 279.2, R_t = 1.3 分鐘

實例 18：

【0205】 二甲基-(8噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺(Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)(實例18，極性非鏡像異構物)

【0206】 在室溫下將溶於20毫升四氫呋喃之8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(極性非鏡像異構物)(714毫克，2.56毫莫耳)加到在四氫呋喃(4毫升)之氫化鋁鋰(lithium

aluminium hydride)懸浮液(490毫克，12.9毫莫耳)，並將該混合物在60°C下攪拌18小時。再將反應混合物冷卻到0°C，接著將水(0.5毫升)，1N氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液(1毫升)然後再用水(1毫升)加入到該混合物中，並將混合物在室溫下攪拌1小時。將沉澱物濾出，用乙酸乙酯(20毫升)加入到濾液中，相被分離。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空除去溶劑。再將殘餘物(570毫克)用二氯甲烷/甲醇(4：1)及1%氨水(25%在水中)經快速色層分離法(30克，19×2.5釐米)純化。

實例18(極性非鏡像異構物)

產量：280毫克(41%)，爲白色油狀固體

熔點：80-84 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.38 (ddd, 2H, J =3.6, 13.3 Hz); 1.43–1.50 (m, 1H); 1.58–1.70 (m, 2H); 1.86 –2.01(m, 2H); 2.09 (m, 9H); 2.75 (s, 2H); 2.90 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 6.84 (dd, 1H, J = 1.1 and 3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, J = 3.6 and 5.1 Hz); 7.23 (dd, 1H, J =1.1 and 5.1 Hz). NH 質子未能被確認

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.8 (2C); 33.7 (2C); 38.1; 39.0; 42.3; 57.8; 59.8; 123.2; 124.9; 126.1; 143.2.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 265.2, R_t = 0.5 分鐘

實例 19：

【0207】 二甲基-(3-甲基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺(Dimethyl-(3-methyl-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)(實 例 19，極性非鏡像異構物)

【0208】 將37%甲醛(formalin)水溶液(1毫升)及氰基硼氫化鈉(Sodium cyanoborohydride)(151毫克，2.4毫莫耳)加入溶於甲醇(6毫升)之二甲基-(8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺

(Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)(極性非鏡像異構物)(160毫克，0.6毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。在加入乙酸(0.6毫升)後，將混合物進一步在室溫下攪拌3小時。再將反應溶液用飽和碳酸氫鈉溶液(20毫升)稀釋，並用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空除去溶劑。最後用二氯甲烷/甲醇(9：1)及1%氨水(25%在水中)將殘餘物(164毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(16克，16×2釐米)純化。

實例19(極性非鏡像異構物)

產量：90毫克(54%)，爲白色固體

熔點：71-72 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.43 (m, 2H); 1.52 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 1.64–1.75 (m, 2H); 1.84–1.99 (m, 2H); 2.08 (s, 8H); 2.30 (s, 3H); 2.40 (s, 2H); 2.48 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 6.83 (dd, 1H, J = 1.0 and 3.5 Hz); 7.02 (dd, 1H, J = 3.5 and 5.1 Hz); 7.21 (dd, 1H, J = 1.0 and 5.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 33.6(2C); 34.4; 38.1 (2C); 38.6 (br.); 41.7 ; 42.6 (2C); 55.9; 59.6; 68.1 (br.); 74.8; 132.2; 124.9; 126.1; 143.3 (br).

LC-MS: $[MH–HNMe_2]^+$: m/z = 234.2 (100 %) and $[M+H]^+$: m/z = 279.3 (8 %), R_t = 0.2 分鐘

實例 20a：

【0209】 1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-丁烷-1-酮(1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-butan-1-one)(實例20a，極性非鏡像異構物)

【0210】 將丁醯氯(Butyryl chloride)(69毫克，68微升，0.65毫莫耳)加入溶於二氯甲烷(5毫升)之二甲基-(8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺

(Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)(極性非鏡像異構物)(142毫克，0.54毫莫耳)及三乙胺(Triethylamine)(82毫克，0.81毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌2.5小時。將1M碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(6毫升)，加入到反應混合物並在室溫將該混合物攪拌30分鐘。相被分離後將水相用二氯甲烷(2×10毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)將殘餘物(180毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，19×2釐米)純化。

實例20a(極性非鏡像異構物)

產量：140 毫克(78%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.96 (ddt, 3H, J = 0.6; 4.5 and 7.4 Hz); 1.33 –1.45(m, 2H); 1.57–1.78 (m, 6H); 1.84–2.03 (m, 2H); 2.09 (d, 3H, J = 0.7 Hz); 2.12 (s, 4H); 2.22 (dd, 3H, J = 6.7 and 14.5 Hz); 3.31 (s, 1H); 3.37 (s, 1H); 3.41–3.50 (m, 2H); 6.83–6.88 (m, 1H); 7.01–7.07 (m, 1H); 7.22–7.26 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 18.3; 18.4; 31.1; 31.2; 32.8; 33.4; 35.6; 36.3; 36.8; 37.1; 38.1; 40.1; 42.9; 45.0; 55.3; 56.4; 59.9; 123.3; 123.6; 124.9; 125.1; 126.1; 126.4; 171.9;.172.0. 由於醯胺(amide)之結構，某些 C 信號被加倍

LC-MS: $[MH–HNMe_2]^+$: m/z = 290.2 (100 %) and $[M+H]^+$: m/z = 335.3 (90 %), R_t = 2.7 分鐘

實例 20b：

【0211】 1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁烷 -1- 酮 (1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one)(實例20b，非極性非鏡像異構物)

【0212】 將丁醯氯(Butyryl chloride)(63毫克，62微升，0.59毫莫耳)加入溶於二氯甲烷(5毫升)之二甲基-(8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺

(Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)(非極性非鏡像異構物)(130毫克，0.49毫莫耳)及三乙胺(Triethylamine)(75毫克，103微升，0.74毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌1小時。將碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(5毫升)，加入到反應混合物並在室溫將該混合物攪拌15分鐘。相被分離後將水相用二氯甲烷(3×5毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)將粗產物(160毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，20×2釐米)純化。

實例20b(非極性非鏡像異構物)

產量：116 毫克(71%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (t, 1.5H, J = 7.4 Hz); 0.96 (t, 1.5H, J = 7.4 Hz); 1.37–1.45 (m, 2H); 1.57–1.73 (m, 4H); 1.76 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 1.86 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 2.00–2.09 (m, 4H); 2.12 (s, 6H); 2.13–2.23 (m, 2H); 3.14 (s, 1H); 3.23 (s, 1H); 3.47 (t, 1H, J = 7.1 Hz); 3.52 (t, 1H, J = 7.1 Hz); 6.84 (dd, 0.5H, J = 0.8, 3.6 Hz); 6.86 (dd, 0.5H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.02 (dd, 0.5H, J = 3.6, 5.2 Hz); 7.04 (dd, 0.5H, J = 3.6, 5.2 Hz); 7.22 (dd, 0.5H, J = 0.8, 5.1 Hz); 7.24 (dd, 0.5H, J = 1.1, 5.1 Hz) .

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.97; 13.99; 18.4; 31.0; 33.1; 36.3; 36.7, 38.07; 38.09, 40.1; 42.1; 44.1; 45.2; 56.0; 57.6; 59.9; 123.5; 124.9; 126.21, 126.26; 171.8; 171.9.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 290.2 (100 %) and $[M+H]^+$ = 335.3 (50 %), R_t = 2.7 分鐘

實例 21：

【0213】 (3-丁基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((3-Butyl-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(實例21，

極性非鏡像異構物)

【0214】 將丁醛(butyraldehyde)(49毫克，61微升，0.68毫莫耳)及氰基硼氫化鈉(Sodium cyanoborohydride)(147毫克，2.34毫莫耳)加入溶於甲醇(5毫升)之二甲基-(8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺(Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)(極性非鏡像異構物)(137毫克，0.52毫莫耳)渾濁溶液，，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。在將醋酸(acetic acid)(0.52毫升)加入該混合物之後，在室溫下另外攪拌2小時。然後用碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)(20毫升)溶液稀釋該反應混合物並用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。接著將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。 最後用甲醇及0.5%氨水(25%在水中)將粗產物(157毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(16克，16×2.0釐米)純化。

實例21(極性非鏡像異構物)

產量：105 毫克(63%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 1.27–1.53 (m, 8H); 1.64–1.74 (m, 2H); 1.85–1.99 (m, 2H); 2.10 (m, 8H); 2.33–2.40 (m, 2H); 2.42 (s, 2H); 2.50 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 6.85 (td, 1H, J = 1.0 and 3.6 Hz); 7.02–7.05 (m, 1H); 7.21–7.24 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 20.9; 31.0; 33.8; 34.5; 38.2; 40.8; 54.0; 56.8; 59.7; 65.6; 123.2; 124.9; 126.1. 一個約 143 ppm 噻吩-C 信號無法被確認

LC-MS: $[MH–HNMe_2]^+$: m/z = 276.3 (100 %) and $[M+H]^+$: m/z = 321.3 (16 %), R_t = 0.3 分鐘

實例 22：

【0215】 [3-(環戊基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基 胺 ([3-(Cyclopentylmethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-

dimethylamine)(實例22，極性非鏡像異構物)

【0216】 將溶於甲醇(1毫升)之環戊烷甲醛(cyclopentanecarbaldehyde)(92毫克，0.94毫莫耳)及氰基硼氫化鈉(Sodium cyanoborohydride)(204毫克，3.24毫莫耳)加入溶於甲醇(6毫升)之二甲基-(8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺(Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)(極性非鏡像異構物)(190毫克，0.72毫莫耳)渾濁溶液，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。在將醋酸(acetic acid)(0.72毫升)加入該混合物之後，在室溫下另外攪拌3小時。然後用碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)(30毫升)溶液稀釋該反應混合物並用二氯甲烷/ 2-丙醇(2-propanol)(4：1，2×30毫升)及二氯甲烷(30毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用甲醇及0.2%氨水(25%在水中)將粗產物(357毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(35克，22×2.5釐米)純化。

實例22(極性非鏡像異構物)

產量：179 毫克(72%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.13–1.24 (m, 2H); 1.37 (ddd, 2H, J = 3.5; 10.0 and 13.3 Hz); 1.44–1.63 (m, 6H); 1.64–1.81 (m, 4H); 1.84–2.03 (m, 3H); 2.10 (s, 8H); 2.31 (d, 2H, J = 7.3 Hz); 2.41 (s, 2H); 2.49 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1 and 3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, J = 3.6 and 5.1 Hz); 7.22 (dd, 1H, J = 1.1 and 5.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.2 (2C); 31.5 (2C); 33.7 (2C);34.3 (2C); 37.7; 38.2; 39.1; 41.0; 54.3; 59.7; 62.5; 65.6; 123.2; 124.9; 126.1; 143.2.

LC-MS: $[MH–HNMe_2]^+$: m/z = 302.3 (100 %) and $[M+H]^+$: m/z = 347.3 (30 %), R_t = 1.9 分鐘

實例 24a 及 24b：

【0217】 步驟1：(4-二甲基氨基-4-噻吩-2- 基亞環己基-乙酸乙酯((4-Dimethylamino-4-thiophen-2-ylcyclohexylidene)-acetic acid ethyl ester)

【0218】 於氬氣下，將叔丁醇鉀(Potassium *tert*-butylate)(3.01克，26.9毫莫耳)加入溶於30毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之膦醯基乙酸三乙酯(triethyl phosphonoacetate)(6.02克，5.33毫升，26.9毫莫耳)溶液，在室溫下攪拌該混合物10分鐘後，將溶於60毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之4-(二甲基氨基)-4-(噻吩-2-基)環己酮(4-(dimethylamino)-4-(thiophen-2-yl)cyclohexanone)(4.0克，17.9毫莫耳)溶液加入，並在室溫下攪拌該混合物1小時，然後倒入冰水(75克)。接著將水性懸浮液用乙醚(diethyl ether)(4×50毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：5.20克(99%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 2.03–2.12 (m, 2H); 2.13 (s, 6H); 2.15–2.27 (m, 2H); 2.90–3.09 (m, 4H); 4.13 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 5.61 (s, 1H); 6.87 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.03 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.23 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz).

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 249.2 (90 %), R_t = 2.8 分鐘

【0219】 步驟2：(4-二甲基氨基-1-硝甲基-4-噻吩-2-基-環己基)-乙酸乙酯((4-Dimethylamino-1-nitromethyl-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester)

【0220】 將四正丁基氟化銨三水合物(Tetra-*n*-butylammonium fluoride trihydrate)(5.10克，19.5毫莫耳)和硝基甲烷(nitromethane)(5.40克，4.79毫升，88.5毫莫耳)加入溶於四氫呋喃(120毫升)之(4-二甲基氨基-4-噻吩

-2-基亞環己基-乙酸乙酯((4-Dimethylamino-4-thiophen-2-ylcyclohexylidene)-acetic acid ethyl ester)(5.20克，17.7毫莫耳)之粗產物溶液，將混合物在70°C攪拌3小時，然後繼續在45°C 18小時。將反應混合物在真空濃縮。最後將殘餘物用環己烷(cyclohexane)/乙酸乙酯(1：9)經快速色層分離法(200克，20×4.0釐米)純化。

產量：4.9克(78%)，橙色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20–1.28 (m, 3H); 1.44–1.53 (m, 4H); 1.77–1.88 (m, 4H); 2.09 (s, 6H); 2.46 and 2.61 (2 s, 2H); 4.04–4.22 (m, 2H); 4.62 and 4.77 (s, 2H); 6.82–6.85 (m, 1H); 7.02–7.06 (m, 1H); 7.22–7.25 (m, 1H).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+ = 355.2$, $R_t = 2.5$ 分鐘

此係一比率約 1：1 之非鏡像異構物混合物，其仍混有約 15%之反應物。

【0221】 步驟3：8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-(Dimethylamino)-8-thiophenyl-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-one)(實例30，極性非鏡像異構物，實例31，非極性非鏡像異構物)

【0222】 將溶於138毫升乙醇之(4-二甲基氨基-1-硝甲基-4-噻吩-2-基-環己基)-乙酸乙酯((4-Dimethylamino-1-nitromethyl-4-thiophen-2-yl-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester)(4.90克，13.8毫莫耳)非鏡像異構物混合物加入在水(14毫升)中之鐵粉(3.85克，69毫莫耳)、氯化銨(ammonium chloride)(18.5克，345毫莫耳)之混合物中，並在回流下將該混合物加熱5小時。接著將反應混合物過濾，將飽合碳酸氫鈉溶液(4毫升)加入濾液，然後在真空濃縮。接著用二氯甲烷/甲醇(10：1)及1%氨水(32%在水中)將殘餘物經快速色層分離法(flash chromatography)(200克，20×5.7釐米)分離。

產量：2.33 克(61%)，非鏡像異構物混合物之比率約爲 1：1。將非鏡像異構物混合物經重複中壓色層分離法(230 克，3.6×46 釐米)或快速色層分離法

(100 克，20×4.0 釐米)分離。使用之管柱材料係爲球形矽膠(PharmPrep60 CC(40-63 微米)且離析液係爲二氯甲烷/甲醇(95：5)和 1%氨水(32%在 H_2O 中)。樣品對矽膠重量之比例各自約爲 1：200。

實例24a(極性非鏡像異構物)

熔點：215°C，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.47–1.55 (m, 2H); 1.78–1.86 (m, 2H); 1.97–2.09 (m, 4H); 2.10 (s, 6H); 2.12 (s, 2H); 3.23 (s, 2H); 5.69 (br s, 1H); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.05 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.25 (dd, 1H, J = 1.2, 5.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.6; 32.7, 38.1; 38.8; 43.1; 53.0; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 142.6; 177.5.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 234.2 (100 %) and $[M+H]^+$ = 279.2 (16 %), R_t = 1.3 分鐘

實例24b(非極性非鏡像異構物)

熔點：213-222 °C，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.46–1.54 (m, 2H); 1.76–1.84 (m, 2H); 1.93–2.12 (m, 4H); 2.09 (s, 6H); 2.26 (s, 2H); 3.08 (s, 2H); 5.78 (br s, 1H); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.7; 32.8; 38.1; 38.9; 42.5; 53.6; 59.5; 123.4; 124.8; 124.9; 126.3; 142.7; 177.5.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 234.2 (100 %) and $[M+H]^+$ = 279.2 (22 %), R_t = 1.4 分鐘

實例 25：

【0223】 二甲基-(8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺 (Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine) (實例25，非極性

非鏡像異構物)

【0224】 將溶於15毫升無水四氫呋喃之8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(非極性非鏡像異構物)(270毫克，0.97毫莫耳)加到在無水四氫呋喃(10毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)(184毫克，4.85毫莫耳)懸浮液並同時用冰冷卻，接著將該混合物在60°C下攪拌18小時。用水(755微升)，1N氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液(2.5毫升)，然後再用水(2.5毫升)加入到該混合物中同時用冰冷卻，接著將混合物在室溫下攪拌1小時。再將懸浮液通過海砂過濾並將殘餘物用四氫呋喃洗滌。濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後將粗產物(300毫克)先用二氯甲烷/甲醇(4：1)及1%氨水(25%在水中)、接著用甲醇及1%氨水(25%在水中)經快速色層分離法(18克，20×2.0釐米)純化。

實例25(非極性非鏡像異構物)

產量：182毫克(71%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37 (ddd, 2H, J = 3.5, 10.1, 13.5 Hz); 1.57–1.65 (m, 4H); 1.89–1.99 (m, 2H); 2.06–2.15 (m, 3H); 2.10 (s, 6H); 2.57 (s, 2H); 2.93 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 6.84 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.02 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.22 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.9; 33.8; 38.2; 38.4; 42.4; 46.6; 59.4; 59.9; 123.2; 125.0; 126.1; 143.0.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 220.2 (100 %) and $[M+H]^+$ = 265.3 (48 %), R_t = 0.2 分鐘

實例 27：

【0225】 8-苯甲基-3-丁基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺

((8-Benzyl-3-butyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)(實例27，極性非鏡像異構物)

【0226】 將氰基硼氫化鈉(Sodium cyanoborohydride)(177毫克，2.82毫莫耳)和丁醛(butyraldehyde)(86毫克，106微升，1.19毫莫耳)加入溶於甲醇(5毫升)之(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺溶液(8-benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine) (極性非鏡像異構物)(162毫克，0.59毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將冰醋酸(glacial acetic acid)(600微升)加入該混合物，並在室溫下另外攪拌2小時。在加入飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)(20毫升)溶液後，將混合物用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例27(極性非鏡像異構物)

產量：158 毫克(93%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.06–1.16 (m, 2H); 1.22–1.34 (m, 4H); 1.38–1.47 (m, 2H); 1.60 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.64–1.74 (m, 4H); 2.21 (s, 2H); 2.29 (s, 6H); 2.35–2.41 (m, 2H); 2.58 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.62 (s, 2H); 7.10–7.13 (m, 2H); 7.16–7.28 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.9; 20.7; 30.1; 30.3; 33.0; 36.8; 37.2; 39.7; 40.9; 53.2; 56.7; 57.5; 64.3; 125.6; 127.9; 130.7; 139.3.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 0.9分鐘

實例 28：

【0227】 1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁烷-1-酮(1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one)(實

例28，非極性非鏡像異構物)

【0228】 將三乙胺(Triethylamine)(193毫克，264微升，1.9毫莫耳)及丁醯氯(Butyryl chloride)(134毫克，132微升，1.26毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(5毫升)之N，N-二甲基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-胺(N,N-dimethyl-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-amine)(非極性非鏡像異構物)(160毫克，0.62毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌20小時。在加入二氯甲烷(20毫升)後，用25%碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(2×20毫升)洗滌反應溶液。然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(205毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例28(非極性非鏡像異構物)

產量：106 毫克(50%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 and 0.95 (2 t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.28–1.39 (m, 2H); 1.56–1.70 (m, 4H); 1.80 and 1.89 (2 t, 2H, J = 7.1 Hz); 1.96–2.04 (m, 2H); 2.05 (s, 6H); 2.09–2.23 (m, 4H); 3.08 and 3.17 (2 s, 2H); 3.45–3.55 (m, 2H); 7.26–7.41 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.96; 14.0; 18.4; 30.4; 30.5; 31.10; 31.11; 34.3; 36.3; 36.7; 38.0; 40.3; 42.3; 44.1; 45.2; 56.4; 58.0; 60.7; 126.7; 127.4; 127.5; 127.6; 127.7; 136.5; 171.8.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 2.7 分鐘

實例 29：

【0229】 1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁烷-1-酮(1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one)(實

例29，極性非鏡像異構物)

【0230】 將三乙胺(Triethylamine)(235毫克，322微升，2.3毫莫耳)及丁醯氯(Butyryl chloride)(164毫克，161微升，1.5毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(5毫升)之N，N-二甲基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-胺(N,N-dimethyl-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-amine)(極性非鏡像異構物)(200毫克，0.77毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌4小時。在加入二氯甲烷(20毫升)後，用25%碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(2×20毫升)洗滌反應溶液。然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。 最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(260毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例29(極性非鏡像異構物)

產量：218 毫克(86%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.23–1.35 (m, 2H); 1.52–1.74 (m, 8H); 2.02 and 2.04 (2 s, 6H); 2.18–2.26 (m, 3H); 2.23–2.41 (br s, 1H); 3.34 and 3.41 (2 s, 2H); 3.39–3.48 (m, 2H); 7.23–7.42 (m, 5H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 14.0; 18.4; 18.5; 18.9; 30.1; 30.9; 31.2; 31.5; 36.4; 36.9; 37.8; 38.0; 38.1; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.1; 56.4; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.67; 127.7; 171.9; 172.0.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 2.8 分鐘

實例 30：

【0231】 步驟 1 ： 8-氰甲基-1,4-二氧螺環[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(8-Cyanomethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylic acid ethyl ester)

【0232】 於氬氣，-78°C之下，在徹底加熱過之燒瓶將溶於正己烷

(*n*-hexane)(11毫升，27.5毫莫耳)之2.5M正丁基鋰(n-buyllithium)溶液逐滴加入到溶於50毫升四氫呋喃之二異丙基胺(diisopropylamine)(2.78克，3.92毫升，27.5毫莫耳) 溶液，然後將該混合物於0 °C下攪拌15分鐘，並再冷卻至-78 °C。將溶解於7.5毫升四氫呋喃中之乙基-1,4-二氧螺環[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯(ethyl 1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylate)(5.36公克，25毫莫耳)溶液，在20分鐘內逐滴加入至上述混合物中。將得到之混合物於-78 °C下攪拌1.5小時，並將溶於7.5毫升四氫呋喃之溴乙腈(bromoacetonitrile)(3.58克，1.99毫升，30毫莫耳)及1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2-(1H)-嘧啶酮(1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1*H*)pyrimidone)(DMPU，1.60克，1.5毫升，12.5毫莫耳)溶液慢慢逐滴加入。之後，將反應溶液在約3小時內加熱至室溫，並持續在室溫下另外攪拌20小時。將0.5N鹽酸(19毫升)加入反應混合物後，相被分離。用二乙醚(3×50毫升)萃取水相部分。合併後之有機相用碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(2×100毫升)及氯化鈉(sodium chloride)溶液(4×100毫升)洗滌，然後用硫酸鈉(sodium sulfate)乾燥並在真空濃縮。最後用乙酸乙酯/環己烷(ethyl acetate / cyclohexane)(1：2)將粗產物(5.5克)經快速色層分離法(flash chromatography)(250克，20×5.4釐米)純化。

產量：3.60 克(57%)，爲無色油。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.29 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.62–1.76 (m, 6H); 2.17–2.29 (m, 2H); 2.57 (s, 2H); 3.93 (t, 4H, J = 2.2 Hz); 4.23 (q, 2H, J = 7.1 Hz).

【0233】 步驟2：1,4-二氧雜-10-氮二螺環[4.2.4.2]十四基-9-酮(1,4-Dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-one)

【0234】 於氬氣，0 °C之下，將硼氫化鈉(Sodium borohydride)(2.68克，71毫莫耳)分批加入到溶解於50毫升四氫呋喃及25毫升水中之8-氰甲基-1,4-二氧螺環[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯

(8-Cyanomethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxylic acid ethyl ester)(3.6克，14.2毫莫耳)及氯化鈷(Ⅱ)(cobalt(II) chloride)(922毫克，7.1毫莫耳)之混合物中，接著將合併後之混合物在室溫攪拌2天。將25%氨水溶液(2.5毫升)加入到反應混合物中，並將混合物過濾。過濾器上之殘留物用四氫呋喃/水(2：1)洗滌。然後將濾液在真空濃縮，再用二氯甲烷(methylene chloride)(3×50毫升)萃取該水溶液。最後將合併之有機萃取物用氯化鈉溶液洗滌，並用硫酸鈉乾燥及在真空濃縮。

產量：2.5 克(83%)，產物爲白色固體，其仍然含有大約 15%之反應物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.49–1.64 (m, 5H); 1.82 –1.91(m, 2H); 1.96 –2.04(m, 2H); 2.03–2.08 (m, 2H); 3.29–3.34 (m, 2H); 3.95 (s, 4H); 5.51 (br s, 1H).

【0235】 步驟 3 ： 3- 氮 螺 環 [4.5] 癸 烷 -4,8- 二 酮 (3-Azaspiro[4.5]decane-4,8-dione)

【0236】 將5%硫酸水溶液(60毫升)加入到溶於丙酮(acetone)(50毫升)之 1,4- 二 氧 雜 -10- 氮 二 螺 環 [4.2.4.2] 十 四 烷 -9- 酮 (1,4-Dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-one)(3.48克，16.5毫莫耳)溶液，接著將此混合物在室溫攪拌1天，將1M碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(60毫升)加入到反應混合物中，並將混合物在真空濃縮。用二氯甲烷(4×50毫升)萃取得到之水溶液，然後將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌，並用硫酸鈉乾燥及在真空濃縮。

產量：2.72 克(98%)，爲白色固體。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.73–1.89 (m, 2H); 2.08–2.21 (m, 4H); 2.33 (ddd, 2H, J = 5.8, 10.2 and 15.0 Hz); 2.70 (td, 2H, J = 6.3 and 14.8 Hz); 3.41 (dt, 2H, J = 0.8 and 7.1 Hz); 3.72 (s, 1H).

【0237】 步驟 4 ： 二甲基氨基-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈

(Dimethylamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)

【0238】 將4N鹽酸(1.97毫升，7.86毫莫耳)及溶於甲醇(12毫升)中之3-氮螺環[4.5]癸烷-4,8-二酮(3-Azaspiro[4.5]decane-4,8-dione)(1.09克，6.55毫莫耳)加入40%二甲胺(dimethylamine)溶液(3.3毫升，26.2毫莫耳)，然後冷卻至0°C及加入甲醇(1.5毫升)。接著將氰化鉀(Potassium cyanide)(853毫克，13.1毫莫耳)添加到該混合物，並將該混合物在室溫下攪拌20小時。在加入水(30毫升)之後，將該溶液用二乙醚(diethyl ether)(3×30毫升)萃取。然後將合併之有機萃取物用硫酸鈉乾燥並濃縮，結果得到分離之產物390毫克。接著再用二氯甲烷(methylene chloride)(3×20毫升)萃取該水溶液。最後將合併之二氯甲烷萃取物用硫酸鈉乾燥並濃縮。結果得到產物820毫克。

產量：1.21 克(83%)，爲白色固體。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.67 (m, 3H); 1.76–2.09 (m, 5H); 2.18–2.31 (m, 2H); 2.33 and 2.35 (2s, 6H); 3.28–3.35 (m, 2H); 6.50 and 6.60 (2s, 1H). 此係一大約2：1比率之非鏡像異構物混合物。

【0239】 步驟5：8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮 (8-(Dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(實例42，極性非鏡像異構物)

【0240】 在氬氣下，將鎂(292毫克，12毫莫耳)及碘晶體以安全之裝置加熱，直到碘放出氣體。在10分鐘後，加入無水乙醚(20ml)及另外碘晶體。將混合物加熱至沸點，然後緩慢逐滴加入溶於無水乙醚(20毫升)之2-溴-5-甲基噻吩(2-bromo-5-methylthiophene)(2.12克，1.35毫升，12毫莫耳)溶液，並使溶液持續煮沸。在添加結束後，將混合物在回流下加熱另外30分鐘，然後將溶液冷卻至0°C。

於氬氣之下，將溶於 50 毫升無水四氫呋喃之二甲基氨基-1-氧代-2-氮螺環

[4.5]癸烷-8-甲腈(Dimethylamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(1.06 克，4.8 毫莫耳)溶液緩慢逐滴加入該冰冷卻之溶液，然後將混合物在室溫下攪拌過夜。在加入 50 毫升飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液後，將四氫呋喃在真空除去。得到之水溶液用二氯甲烷(3×50 毫升)萃取，並將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(50 毫升)洗滌，用硫酸鈉乾燥及在真空濃縮。爲了釋出之目的，用乙酸乙酯/甲醇(4：1)將粗產物 1.56 克中之 160 毫克經快速色層分離法(flash chromatography)(10 克，20×1.5 釐米)純化。結果得到 139 毫克之純淨目標化合物。此係極性非鏡像異構物，剩餘物則進一步反應爲粗產物。

實例30(極性非鏡像異構物)

產量：1.56克(粗產物)

熔點：173-176 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.27–1.33 (m, 2H); 1.66 (dt, J = 12.9, 3.2 Hz, 2H); 2.00 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 2.11 (s, 6H); 2.18 (dt, J = 13.2, 3.1 Hz, 2H); 2.36–2.43 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 3.27–3.31 (m, 2H); 6.21 (br s, 1H); 6.62 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 6.65–6.67 (m, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 28.0; 31.8; 32.6; 37.9; 38.7; 43.3; 58.5; 123.6; 124.7; 137.2; 143.1; 182.8.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 248.2, R_t = 2.5 分鐘

實例 31：

【0241】 二甲基-[8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺(Dimethyl-[8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine)(實 例 31，極性非鏡像異構物)

【0242】 在徹底加熱過之設備，將溶於100毫升無水四氫呋喃之8-(二

甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(Dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(極性非鏡像異構物)(1.40克，4.8毫莫耳)溶液加到在無水四氫呋喃(20毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)懸浮液(456毫克，12毫莫耳)並同時用冰冷卻，接著將混合物在60°C下攪拌過夜。用水(857微升)，1N氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液(2.1毫升)然後再用水(2.1毫升)加入到該反應溶液中並同時用冰冷卻，接著將混合物在室溫下攪拌1小時。再將混合物通過海砂過濾並將殘餘物用四氫呋喃洗滌。濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。爲了釋出之目的，將粗產物(1.18克)中之160毫克用乙酸乙酯/甲醇(4：1)→再以甲醇+1%氨水(25%在水中)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化後，得到80毫克目標化合物，其仍含有極少量之雜質。

實例31(極性非鏡像異構物)

產量：1.18 克(粗產物)，爲黃色粘性油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37–1.41 (m, 2H); 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H); 1.57–1.65 (m, 2H); 1.85–1.91 (m, 2H); 2.00–2.16 (m, 2H, overlapped); 2.11 (s, 6H); 2.47 (s, 3H); 2.75 (s, 2H); 2.91 (t, J = 7.1 Hz, 2H); 6.62 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 6.67–6.68 (m, 1H). 不能確認 NH 質子。

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.3; 32.9; 33.6; 38.2; 42.4; 46.1; 57.9; 59.9; 64.2; 124.3; 124.9; 137.6; 140.8.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 234.2, R_t = 0.7 分鐘

實例 32：

【0243】 1-[8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁烷-1-酮 (1-[8-(Dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one)(實例32，極性非鏡像異構物)

【0244】 將丁醯氯(Butyryl chloride)(91毫克，90微升，0.86毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(10毫升)之8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環 [4.5] 癸 烷 -4- 酮 (8-(Dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(極性非鏡像異構物)(200毫克，0.72毫莫耳)及三乙胺(Triethylamine)(110毫克，152微升，1.1毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌2小時。用1M碳酸鉀(potassium carbonate)溶液將該反應混合物調整成pH 9-10並攪拌15分鐘。相被分離後將水相用二氯甲烷(3×50毫升)萃取。然後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後以乙酸乙酯/甲醇(4 ： 1)將殘餘物(230毫克)經在球形矽膠之快速色層分離法(flash chromatography on spherical silica gel)(PharmPrep60 CC，40-63毫米，10克，20×1.5釐米)純化。

實例32(極性非鏡像異構物)

產量：153 毫克(63%)，爲無色黏性油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.94–0.98 (m, 3H); 1.35–1.46 (m, 2H); 1.58–1.71 (m, 6H); 1.81–1.95 (m, 2H); 2.10 (s, 2H); 2.13 (s, 4H); 2.19 (m, 4H); 2.46 (d, J = 1.0 Hz, 1H); 2.47 (d, J = 1.0 Hz, 2H); 3.30 (s, 1.3H); 3.36 (s, 0.7H); 3.42–3.49 (m, 2H); 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 0.3H); 6.62 (d, J = 3.5 Hz, 0.7H); 6.66 (dd, J = 3.4; 1.1 Hz, 0.3H); 6.69 (dd, J = 3.4; 1.1 Hz, 0.7H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 15.3; 18.3; 18.5; 31.2; 31.3; 32.6; 33.3; 36.3; 36.3; 36.9; 37.3; 38.1; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.2; 56.2; 60.1; 60.4; 124.3, 124.6, 124.9; 125.2; 137.7, 138.0; 171.8; 171.9.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$= 304.3, R_t 3.0 分鐘

實例 33：

【0245】 3-丁基-8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮(3-Butyl-8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例33，非極性非鏡像異構物)

【0246】 將溶於5毫升N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-(Dimethylamino)-8-thiophenyl-2-yl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物)(200毫克，0.72毫莫耳)及叔丁醇鉀(Potassium *tert*-butylate)(92毫克，0.82毫莫耳)混合物在室溫下攪拌40分鐘後，將碘代丁烷(iodobutane)(151毫克，94微升，0.82毫莫耳)加入，並在室溫下另外攪拌18小時。將反應混合物用乙酸乙酯(50毫升)稀釋，並用水(3×10毫升)洗滌。然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(190毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例33(非極性非鏡像異構物)

產量：130 毫克(54%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.22–1.33 (m, 2H); 1.39–1.50 (m, 4H); 1.70–1.79 (m, 2H); 1.92–2.08 (m, 4H); 2.10 (s, 6H); 2.32 (s, 2H); 3.04 (s, 2H); 3.22 (t, 2H, J = 7.3 Hz); 6.84 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 20.0; 29.3; 32.7; 32.9; 35.6; 38.1; 42.0; 43.8; 58.6; 59.5; 123.4; 124.9; 126.2; 142.8; 173.5.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 290.3 (100 %) and $[M+H]^+$ = 335.3 (33 %), R_t = 2.9 分鐘

實例34：

【0247】 8-(二甲基氨基)-3-甲基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮(8-(Dimethylamino)-3-methyl-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例34，非極性非鏡像異構物)

【0248】 將溶於5毫升N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-(Dimethylamino)-8-thiophenyl-2-yl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物)(200毫克，0.72毫莫耳)及叔丁醇鉀(Potassium *tert*-butylate)(92毫克，0.82毫莫耳)混合物在室溫下攪拌40分鐘後，將碘甲烷(methyl iodide)(116毫克，51微升，0.82毫莫耳)加入，並在室溫下另外攪拌5小時。由於反應未完全，再次加入叔丁醇鉀(40毫克，0.36毫莫耳)和碘甲烷(58毫克，25微升，0.41毫莫耳)，並在室溫下將該混合物另外攪拌18小時。然後將反應混合物用乙酸乙酯(50毫升)稀釋，並用水(3×10毫升)洗滌。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物經快速色層分離法(flash chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例34(非極性非鏡像異構物)

產量：124 毫克(59%)，爲白色固體

熔點：88-94 ℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.49 (m, 2H); 1.68–1.78 (m, 2H); 1.90–2.07 (m, 4H); 2.08 (s, 6H); 2.29 (s, 2H); 2.77 (s, 3H); 3.04 (s, 2H); 6.82 (dd, 1H, J = 0.9, 3.4 Hz); 7.02 (dd, 1H, J = 3.6, 5.0 Hz); 7.21 (dd, 1H, J = 0.8, 5.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.5; 32.6; 32.9; 35.3; 38.1; 43.4; 59.4; 61.0; 123.4; 124.9; 126.2; 142.7; 173.7.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 248.2 (100 %) and $[M+H]^+$ = 293.3 (50 %), R_t = 2.2 分鐘

實例35：

【0249】 3-丁基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 (3-Butyl-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine)(實例35，極性非鏡像異構物)

【0250】 將丁醛(butyraldehyde)(61毫克，75微升，0.84毫莫耳)、醋酸(acetic acid)(650微升)及氰基硼氫化鈉(Sodium cyanoborohydride)(184毫克，2.9毫莫耳)陸續加入到溶於無水甲醇(5毫升)之二甲基-[8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺(dimethyl-[8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)(極性非鏡像異構物)(180毫克，0.65毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌4小時。接著將飽和碳酸氫鉀(potassium bicarbonate)(30毫升)溶液加入該反應混合物並用二氯甲烷/2-丙醇(2-propanol)(4：1)(3×30毫升)萃取。接著將合併之有機相用飽和氯化鈉(sodium chloride)溶液(50毫升)洗滌，然後用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後以含1%氨水(在水中25%)之甲醇將殘餘物(186毫克)經在球形矽膠之快速色層分離法(flash chromatography on spherical silica gel)(PharmPrep60 CC，40-63毫米，10克，20×1.5釐米)純化。

實例35(極性非鏡像異構物)

產量：106 毫克(49%)，爲無色黏稠油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H); 1.27–1.52 (m, 8H); 1.62-1.69 (m, 2H); 1.78–1.93 (m, 2H); 2.02–2.05 (m, 2H); 2.11 (s, 6H); 2.34–2.38 (m, 2H); 2.41 (s, 2H); 2.46 (d, J = 1.1 Hz, 3H); 2.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H); 6.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H); 6.67 (qd, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 15.3; 20.9; 31.1; 33.6; 34.6; 38.2; 40.8, 54.0; 56.8; 59.8: 65.6; 124.3; 124.9; 137.5.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+ = 335.2$, $R_t = 1.6$ 分鐘

實例41：

【0251】 1-[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸-2-基]-2-甲氧基乙酮(1-[8-Dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl]-2-methoxyethanone)

【0252】 在氬氣下，將二甲基-[8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺(Dimethyl-[8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine)(實例31)(0.28克，1.00毫莫耳)及三乙胺(0.33毫升，2.40毫莫耳)溶解在無水THF(5毫升)。然後加入甲氧基乙醯氯(methoxyacetyl chloride)(0.11毫升，0.13克，1.20毫莫耳)，並將該混合物在室溫下攪拌1天。接著將反應混合物在真空濃縮乾燥，將殘餘物溶於二氯甲烷並用飽和碳酸氫鈉($NaHCO_3$)溶液(2×25毫升)及水(2×25毫升)洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空濃縮。最後以用氯仿(chloroform)/甲醇(100:0至0:100之比率)將殘餘物用Interchim公司之PuriFlash430及15微米×25克卡套純化。

產量：120 毫克(34%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34-1.41 (2 H, m); 1.53-1.68 (4 H, m); 1.94 (2 H, m); 2.10 (2 H, s); 2.17 (6 H, s); 2.44 (3 H, m); 3.27 (1 H, s); 3.36-3.41 (4 H, m); 3.47 (2 H, t); 3.97 (2 H, d); 6.64 (2 H, m).

【0253】 步驟2：[3-(2-甲氧基乙基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基-胺([3-(2-Methoxyethyl)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethyl-amine)(實例58，極性非鏡像異構物)

【0254】 在氬氣下，將$LiAlH_4$(26毫克，0.68毫莫耳)加入溶在無水THF(5毫升)之1-[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸-2-

基]-2-甲氧基乙酮(1-[8-Dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-2-azaspiro [4.5]dec-2-yl]-2-methoxyethanone)溶液，然後將混合物在回流下攪拌1小時。接著在0°C下將反應混合物用幾滴水水解，隨後將懸浮液攪拌1小時。再將溶液通過海砂玻璃料過濾，用THF和二氯甲烷清洗海砂，然後將合併之溶液在真空濃縮。

實例41(極性非鏡像異構物)

產量：62 毫克(54%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34-1.42 (2 H, m); 1.50 (2 H, t); 1.66 (2 H, m); 1.81 (2 H, bs); 2.05 (1 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.45 (5 H, s); 2.54 (2 H, t); 2.60 (2 H, t); 3.33 (3 H, s); 3.46 (2 H, t); 6.60 (1 H, m); 6.65 (1 H, m).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 337.2, R_t = 1.1 分鐘

實例48：

【0255】 2-環丙基-1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮 (2-Cyclopropyl-1-[8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro [4.5]decan-3-yl]-ethanone)(實例48，極性非鏡像異構物)

【0256】 將羰基二咪唑(Carbonyldiimidazole)(365毫克，2.25毫莫耳)加入溶在無水四氫呋喃(20毫升)之環丙乙酸(cyclopropylacetic acid)(180毫克，174微升，1.8毫莫耳)溶液，並將混合物在回流下攪拌2小時(放出二氧化碳)。將溶在四氫呋喃(10毫升)之二甲基 -(8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺(Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)溶液(實例18)(397毫克，1.5毫莫耳)加入溶液，並將混合物在回流下攪拌2小時。然後將反應混合物在真空濃縮，將溶解在乙酸乙酯(30ml)中之殘餘物用水(3×20毫升)萃取。再將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)將粗產物經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，20×2.0

釐米)純化。

實例48(極性非鏡像異構物)

產量：280 毫克(54%)，爲棕色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.12–0.19 (2 H, m); 0.55 (2 H, ddd, J = 8.1, 5.8 and 4.6 Hz); 1.03–1.14 (1 H, m); 1.34–1.45 (2 H, m); 1.58–1.63 (1.4 H, m); 1.64–1.72 (3 H, m); 1.85–2.03 (2.6 H, m); 2.09 (3 H, s); 2.13 (3 H, br s); 2.17–2.20 (3 H, m); 3.29 (1.2 H, s), 3.38 (0.8 H, s); 3.41 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.49 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.85 (0.4 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 6.86–6.88 (0.6 H, m); 7.03 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.06 (0.6 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.23 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz); 7.24–7.28 (0.6 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.4; 4.4; 6.8; 6.9; 31.1; 31.2; 32.8; 33.0; 33.3; 35.6; 37.2; 38.0; 38.1; 39.5; 39.9; 40.0; 42.0; 43.9; 45.0; 55.3; 56.4; 60.0; 123.4; 123.8; 124.9; 125.4; 126.1; 126.4; 143.5; 171.4; 171.5.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 302.3 (100 %) and $[M+H]^+$ = 347.3 (50 %), R_t = 2.8 分鐘

實例92：

【0257】 8-(環己基甲基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(Cyclohexylmethyl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(實例92，一非鏡像異構物)

【0258】 於0°C之下，將溶於四氫呋喃(63.2毫升，31.6毫莫耳)之0.5M環己基甲基溴化鎂(cyclohexylmethylmagnesium bromide)溶液逐滴加入到溶於無水四氫呋喃(75毫升)之8-(二甲基氨基)-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(8-(dimethylamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(2克，9.03毫

莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌18小時。再將飽和之氯化銨(ammonium chloride)溶液(90毫升)加入到該混合物中並同時以冰冷卻。相被分離後將水相用乙酸乙酯(2×25毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇(98：2)及1%氨水(25%在水中)將殘餘物(2.4克)經快速色層分離法(flash chromatography)(200克，20×5.7釐米)純化。

實例92(非鏡像異構物)

產量：1.2 克(46%)，爲白色固體

熔點：190-193 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88–1.00 (2 H, m); 1.06–1.27 (8 H, m); 1.32 (2 H, dt, J = 14.1 and 3.4 Hz); 1.54–1.74 (7 H, m); 2.03 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 2.08 (2 H, dt, J = 13.2 and 3.2 Hz); 2.16 (6 H, s); 3.26–3.31 (2 H, m); 6.04 (1 H, br s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 26.2; 26.7; 27.0; 28.9; 32.0; 32.9; 33.5; 36.0; 36.9; 37.7; 38.1; 38.8; 43.8; 56.4; 183.5.

只有分離出一非鏡像異構物。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 293.2, 低紫外線活性。

實例93：

【0259】 步驟1：(8-環己基甲基-2-氮螺環[4.5]癸-8-基)二甲胺((8-Cyclohexylmethyl-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl)dimethylamine)

【0260】 將溶於40毫升無水四氫呋喃之8-(環己基甲基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(Cyclohexylmethyl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(實例158，一非鏡像異構物)(1.05克，3.59毫莫耳)溶液，逐滴加入在無水四氫呋喃(20毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)懸浮液(683毫克，18毫莫耳)並同時用冰冷卻。接著將混合物在50°C下攪拌18小時。用水(700微升)，

1N氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液(1.4毫升)然後再用水(1.4毫升)逐滴加入到該混合物中並同時用冰冷卻。接著將懸浮液在室溫下攪拌1小時。再將懸浮液通過硫酸鈉過濾，並將過濾器上之殘餘物用四氫呋喃洗滌，及將濾液在真空濃縮。

產量：884 毫克(99%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89–1.01 (2 H, m); 1.06–1.45 (9 H, m); 1.50–1.74 (10 H, m); 1.80–1.90 (2 H, m); 2.17 (6 H, s); 2.64 (2 H, s); 2.94 (2 H, t, J = 7.1 Hz). 不能確認 NH 質子。

【0261】 步驟2：1-[8-(環已基甲基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁烷-1-酮(1-[8-(Cyclohexylmethyl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one)(實例159，一非鏡像異構物)

【0262】 將丁醯氯(Butyryl chloride)(193毫克，190微升，1.80毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(15毫升)之(8-環已基甲基-2-氮螺環[4.5]癸-8-基)二甲胺((8-Cyclohexylmethyl-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl)dimethylamine)(420毫克，1.5毫莫耳)及三乙胺(Triethylamine)(230毫克，315微升，2.26毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌過夜。將25%碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(15毫升)加入混合物，並將混合物在室溫下攪拌15分鐘。相被分離後將水相用二氯甲烷(3×5毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將殘餘物(515毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(38克，20×2.8釐米)純化。

實例93(一非鏡像異構物)

產量：448 毫克(85%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88–1.01 (5 H, m); 1.05–1.46 (10 H, m); 1.52–1.91 (13 H, m); 2.157 and 2.164 (6 H, 2 s); 2.12–2.25 (2 H, m); 3.17 (1.2 H, s); 3.25 (0.8 H,

s); 3.46 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); (1.2 H, t, J = 7.2 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 18.4; 18.5; 26.2; 26.5; 28.7; 29.2; 29.8; 30.3; 33.1; 33.2; 35.9; 36.1; 36.2; 36.8; 37.1; 37.7; 37.9; 40.3; 42.0; 44.3; 45.2; 57.1; 57.2; 59.5; 171.77; 171.84.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 349.3, 低紫外線活性。

實例95：

【0263】 步驟1：8-環戊基甲基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-1-酮(8-Cyclopentylmethyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-one)

【0264】 於氬氣，0 °C之下，將溶於40毫升無水四氫呋喃之8-(二甲基氨基)-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(8-(dimethylamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(1.96克，8.8毫莫耳)溶液逐滴加入環戊基甲基碘化鎂(cyclopentylmethylmagnesium iodide)(大約32毫莫耳)溶液。之後，將混合物在室溫下攪拌18小時，再將飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液(80毫升)加入到該反應液中並同時以冰冷卻。相被分離後將水相用乙酸乙酯(2×30毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將殘餘物(1.88克)經快速色層分離法(flash chromatography)(100克，20×4.0釐米)純化。

產量：519 毫克(21%)，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.98–1.10 (2 H, m); 1.10–1.17 (2 H, m); 1.30–1.40 (4 H, m); 1.42–1.84 (9 H, m); 2.01 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.17 (6 H, s); 3.28 (2 H, dd, J = 13.9 and 0.8 Hz); 6.51 (1 H, s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.2; 27.2; 29.1; 32.2; 35.3; 36.1; 36.9; 38.9; 43.8; 56.2;

183.3.

【0265】 步驟2：(8-環戊基甲基-2-氮螺環[4.5]癸-8-基)二甲胺((8-Cyclopentylmethyl-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl)dimethylamine)

【0266】 將溶於20毫升無水四氫呋喃之8-(環戊基甲基)-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-1-酮(8-(Cyclopentylmethyl)-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-one)(539毫克，1.93毫莫耳)溶液，逐滴加入在無水四氫呋喃(10毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)懸浮液(368毫克，9.7毫莫耳)並同時用冰冷卻，接著將混合物在50°C下攪拌18小時。之後用水(377微升)，1N氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液(754微升)然後再用水(754微升)逐滴加入到該混合物中並同時用冰冷卻，接著將懸浮液在室溫下攪拌1小時。再將懸浮液通過硫酸鈉過濾，並將過濾器上之殘餘物用四氫呋喃洗滌，及將濾液在真空濃縮。

產量：463 毫克(90%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.00–1.12 (2 H, m); 1.17–1.27 (2 H, m); 1.31–1.95 (17 H, m); 2.18 (6 H, s); 2.64 (2 H, s); 2.93 (2 H, t, J = 7.0 Hz). NH 信號未能被確認。

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 29.8; 31.8; 35.1; 36.0; 36.7; 37.2; 37.4; 42.6; 46.6; 56.9; 60.7.

【0267】 步驟3：[3-丁基-8-(環戊基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺([3-Butyl-8-(cyclopentylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine)(實例164，一非鏡像異構物)

【0268】 將丁醯氯(Butyryl chloride)(114毫克，112微升，1.07毫莫耳)加入溶於無水二氯甲烷(10毫升)之(8-環己基甲基-2-氮螺環[4.5]癸-8-基)二甲胺((8-Cyclohexylmethyl-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl)dimethylamine)(237毫克，0.89毫莫耳)及三乙胺(Triethylamine)(136毫克，187微升，1.34毫莫耳)溶液，

接著將混合物在室溫下攪拌18小時。將25%碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(9毫升)加入混合物，並將混合物在室溫下攪拌15分鐘。相被分離後將水相用二氯甲烷(2×15毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將殘餘物(307毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，20×2.0釐米)純化。

實例95(一非鏡像異構物)

產量：206 毫克(68%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.94 (1.5 H, t, J = 7.4 Hz); 0.95 (1.5 H, t, J = 7.4 Hz); 1.00–1.14 (2 H, m); 1.20–1.30 (2 H, m); 1.32–1.84 (20 H, m); 2.10–2.24 (7 H, m); 3.17 (1 H, s); 3.25 (1 H, s); 3.45 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 3.50 (1 H, t, J = 7.2 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 18.4; 25.1; 28.8; 29.5; 29.8; 30.2; 33.0; 35.0; 35.1; 35.2; 35.5; 35.7; 36.1; 36.2; 36.5; 36.8; 36.9; 37.0; 37.2; 40.3; 42.2; 44.3; 45.3; 56.7; 56.8; 57.1; 59.5; 171.76; 171.84.

NMR 圖譜有時顯示雙倍之信號組(旋轉異構體)(rotamers)。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 335.3, 低紫外線活性。

實例106及107：

【0269】 步驟1： 10丁基-1,4-二氧雜-10-氮二螺環[4.2.4.2]十四烷-9-酮(10-Butyl-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-one)

【0270】 將叔丁醇鉀(Potassium *tert*-butylate)(3.19克，28.4毫莫耳)加入溶於40毫升N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之物質D(公式(1))(5.0克，23.7毫莫耳)溶液後，沉澱物沉澱出來，將混合物在室溫下攪拌30分鐘。將碘代丁烷(n-Butyl iodide)(5.23克，3.23毫升，28.4毫莫耳)加入懸浮液，並在室溫下攪拌18小時。將反應混合物在真空濃縮，再將殘餘物溶於乙酸乙酯(100毫升)，然後用水(3×40毫升)洗滌該溶液。有機相用硫酸鈉

乾燥並在真空濃縮。

產量：5.3 克(84%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.22–1.34 (2 H, m); 1.42–1.50 (4 H, m); 1.53–1.62 (2 H, m); 1.81–1.88 (2 H, m); 1.91 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.93–2.02 (2 H, m); 3.26 (4 H, t, J = 7.0 Hz); 3.92–3.95 (4 H, m).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 268.3, R_t = 3.3 分鐘

【0271】 步驟2：10丁基-1,4-二氧雜-10-氮二螺環[4.2.4.2]十四烷(10-Butyl-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecane)

【0272】 將溶於40毫升無水四氫呋喃之10丁基-1,4-二氧雜-10-氮二螺環[4.2.4.2]十四烷-9-酮(10-Butyl-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-one)(5.22克，19.5毫莫耳)溶液加到在無水四氫呋喃(20毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)懸浮液(2.95克，77.8毫莫耳)並同時用冰冷卻，接著將混合物在50°C下攪拌66小時。用水(2.95毫升)，15%氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液(2.95毫升)然後再用水(8.85毫升)小心地加入到該混合物中並同時用冰冷卻，接著將混合物在室溫下攪拌1小時。再將懸浮液通過海砂過濾並將殘餘物用四氫呋喃洗滌。濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：4.83 克(98%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.26–1.36 (2 H, m); 1.40–1.49 (2 H, m); 1.55–1.66 (10 H, m); 2.33–2.38 (4 H, m); 2.53 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.92 (4 H, s).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 254.4, R_t = 2.0 分鐘

【0273】 步驟3：2-丁基-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-酮(2-Butyl-2-azaspiro[4.5]decan-8-one)

【0274】 將在5%硫酸(50毫升)之10丁基-1,4-二氧雜-10-氮二螺環[4.2.4.2]十四烷(10-Butyl-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecane)(4.83克，19.1 毫莫耳)溶液在室溫攪拌18小時，然後用二乙醚(diethyl ether)(3×20毫升)洗滌以除去中性存在物質。用4N氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液將水相調整成鹼性(pH～9)並用二氯甲烷(4×30毫升)萃取。再將鹼性萃取物之合併有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：3.54 克(89%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (3 H, t, J = 6.9 Hz); 1.34 (2 H, qd, J = 14.3 and 7.2 Hz); 1.43–1.52 (2 H, m); 1.76 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.87 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.31–2.38 (4 H, m); 2.39–2.44 (2 H, m); 2.49 (2 H, s); 2.62 (2 H, t, J = 6.9 Hz).

【0275】 步驟4： 2-丁基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(2-Butyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)

【0276】 先將4N鹽酸(hydrochloric acid)(4.23毫升)，然後將溶於甲醇(20毫升)之2-丁基-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-酮之粗產物(3.54克，16.9毫莫耳)溶液，加入40%二甲胺(dimethylamine)水溶液(10.4毫升，75.3毫莫耳)，並冷卻至0°C，再加入甲醇(4.7毫升)。將氰化鉀(Potassium cyanide)(2.67克，40毫莫耳)加入到混合物中，並在室溫下攪拌18小時。然後將水(75毫升)加入到反應溶液中，再用二氯甲烷(6×15毫升)萃取混合物。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：4.27 克(96%)，爲黃色油

此係爲一非鏡像異構物混合物。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$)：所有特徵信號皆存在。

【0277】 步驟5： 2-丁基-8-(亞氨基苯基甲基)-2-氮螺環[4.5]癸-8-基]-

二甲基胺 (2-Butyl-8-(iminophenylmethyl)-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl]-dimethylamine)

【0278】 於氬氣，0 °C之下，將溶於二正丁基醚(di-n-butyl ether)(4.2毫升，7.6毫莫耳)之1.8M苯基鋰(phenyllithium)溶液逐滴加入溶於40毫升無水四氫呋喃之2-丁基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(2-Butyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)溶液(1.0克，3.8毫莫耳)。然後將混合物在室溫下攪拌3小時，再將水(10毫升)及氯化鈉溶液(10毫升)加入。相被分離後將水相用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：1.59 克(> 100%，粗產物)

將粗產物進一步反應，無需事先純化。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 所有特徵信號皆存在(兩個非鏡像異構物)。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 342.3, R_t = 0.6 分鐘

【0279】 步驟6：[3-丁基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]苯基甲酮 ([3-Butyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-phenylmethanone)(實例180，極性非鏡像異構物及實例181，非極性非鏡像異構物)

【0280】 用甲酸(formic acid)(5ml)酸化溶於四氫呋喃/水(1：1，～20毫升)之2-丁基-8-(亞氨基苯基甲基)-2-氮螺環[4.5]癸-8-基]-二甲基胺(2-Butyl-8-(iminophenylmethyl)-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl]-dimethylamine)(1.57克，最多3.8毫莫耳)之粗產物溶液，並在室溫下攪拌18小時。然後將四氫呋喃在真空濃縮，並將含水殘餘物用乙酸乙酯(3×10毫升)萃取。將合併之酸性含水萃取物用1N氫氧化鈉溶液調整成鹼性，並用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。然後將合併之鹼性有機萃取物用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。用氯仿/

甲醇(95：5)及1%醋酸將粗產物經快速色層分離法(flash chromatography)(100克，20×4.0釐米)純化。爲了獲得特定產品批次之游離鹼，每部分各自在真空濃縮。將殘餘物溶解在1M碳酸鉀溶液，並將懸浮液用二氯甲烷(3×10毫升)萃取。最後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

實例106(極性非鏡像異構物)

產量：250 毫克(19%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.24–1.37 (4 H, m); 1.39–1.54 (4 H, m); 1.62–1.71 (4 H, m); 2.03–2.09 (2 H, m); 2.26 (2 H, s); 2.31 (6 H, s); 2.32–2.37 (2 H, m); 2.57 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 7.33–7.39 (2 H, m); 7.43–7.49 (1 H, m); 8.21–8.25 (2 H, m).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 343.4, R_t = 2.2 分鐘

實例107(非極性非鏡像異構物)

產量：170 毫克(13%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.27–1.38 (4 H, m); 1.46–1.65 (8 H, m); 2.06–2.12 (2 H, m); 2.32 (6 H, s); 2.47–2.52 (2 H, m); 2.55 (s, 2 H); 2.63 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 7.34–7.39 (2 H, m); 7.44–7.49 (1 H, m); 8.20–8.24 (2 H, m).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 343.4, R_t = 2.2 分鐘

實例117：

【0281】 8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)(實例117，一非鏡像異構物)

【0282】 於氬氣之下，將溶於75毫升無水四氫呋喃之8-(二甲基氨基)-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(8-(dimethylamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(1.76克，7.9毫

莫耳)溶液，緩慢逐滴加入在四氫呋喃之0.5M 5-氯-2-噻吩基溴化鎂(5-chloro-2-thienylmagnesium bromide)(5.29克，48毫升，23.9毫莫耳)懸浮液後，產生澄清溶液。接著將該溶液在50°C下攪拌過夜。在加入100毫升飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液後，將四氫呋喃在真空除去。得到之水溶液用二氯甲烷(3×50毫升)萃取，並將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌，用硫酸鈉乾燥及在真空濃縮。然後用乙酸乙酯/甲醇(97：3)將粗產物(2.45克)經快速色層分離法(flash chromatography)(100克，20×4.0釐米)純化。

實例117(一非鏡像異構物)

產量：1.47 克(59%)，爲黃色固體

熔點：198-201 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.28–1.34 (2 H, m); 1.61–1.68 (2 H, m); 2.01 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.12 (6 H, s); 2.17 (2 H, dt, J = 13.1 and 3.1 Hz), 2.32–2.40 (2 H, m); 3.28–3.32 (2 H, m); 5.90 (1 H, br s); 6.60 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.83 (1 H, d, J = 3.8 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.9; 31.5; 32.7; 37.9; 38.7; 43.1; 58.9; 123.1; 125.2, 127.4; 144.4; 182.4.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 268.2, R_t = 2.6 分鐘

實例152：

【0283】 8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮 (8-(Dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例152，極性非鏡像異構物)

【0284】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(5毫升)加入溶於無水二氯甲烷(50毫升)之8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-2-氧代-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-羧酸叔丁基酯

(8-(dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decane-3-carboxylic acid tert-butyl ester)(極性非鏡像異構物)(900毫克，2.3毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌3小時並在真空濃縮。將二氯甲烷(30毫升)加入殘餘物，用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(3×20毫升)洗滌混合物。然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(14：1)及0.5%氨水(25%在水中)將粗產物(622毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，20×2.0釐米)純化。

實例152(極性非鏡像異構物)

產量：502 毫克(75%)，爲白色固體

熔點：198-201 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.46–1.54 (2 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.85–2.10 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.25 (2 H, s); 2.45 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.07 (2 H, s); 5.72 (1 H, br s); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 32.6; 32.8; 38.2; 38.9; 42.3; 53.7; 59.7; 124.5; 125.0; 137.9; 177.4.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 248.3 (100 %) and $[M+H]^+$ = 293.3 (10 %), R_t = 2.2 分鐘

實例153：

【0285】 8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮 (8-(Dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例153，非極性非鏡像異構物)

【0286】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(5毫升)加入溶於無水二氯甲烷(50毫升)之8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-2-氧代-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-羧酸叔丁基酯

(8-(dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decane-3-carboxylic acid tert-butyl ester)(實例251，非極性非鏡像異構物)(820毫克，2.09毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌3小時並在真空濃縮。將二氯甲烷(30毫升)加入殘餘物，用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(3×20毫升)洗滌混合物。然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(530毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，20×2.0釐米)純化。

實例153(非極性非鏡像異構物)

產量：425 毫克(70%)，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.46–1.56 (2 H, m); 1.74–1.84 (2 H, m); 1.86–2.09 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.115 (2 H, s); 2.47 (3 H, d, J = 1.1 Hz); 3.22 (2 H, s); 5.78 (1 H, br s); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.67–6.69 (1 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 32.6; 38.1; 38.8; 43.2; 52.7; 59.4; 124.5; 124.9; 137.9; 140.0; 177.4.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 293.3, R_t = 2.2 分鐘

實例162：

【0287】 步驟1：8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0288】 於氬氣之下，將溶於30毫升無水四氫呋喃之8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(536毫克，2.4毫莫耳)溶液逐滴加入到溶於四氫呋喃(3毫升，6毫莫耳)之2M苯基氯化鎂(phenylmagnesium chloride)溶液並冷卻至0°C。接著將混合物在室溫下攪拌18小時，在加入飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液(15毫升)之後，相被分

離。將水相用乙酸乙酯(3×30毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：601 毫克(92%)，爲白色固體(粗產物)

非鏡像異構物混合物：極性：非極性比率=1：2

非鏡像異構物之比率是由 ^{1}H-NMR 圖譜中 HN-CH_2 基團在 3.27(極性非鏡像異構物)及 3.02 ppm(非極性非鏡像異構物)之該等單峰測定。

【0289】 步驟2：8-二甲基氨基-3-氧代-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯 (8-Dimethylamino-3-oxo-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylic acid tert-butyl ester)

【0290】 將溶於30毫升無水四氫呋喃之二叔丁基二碳酸酯(di-tert-butyl dicarbonate)(4.05克，18.6毫莫耳)溶液及4-二甲基氨基吡啶(4-dimethylaminopyridine)(206毫克，1.69毫莫耳)，加入溶於無水乙腈(acetonitrile)(300毫升)及無水四氫呋喃(100毫升)之8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(4.60克，16.9毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌3天。由於反應未完全，再加入溶於無水乙腈(10毫升)之二叔丁基二碳酸酯溶液(2.00克，9毫莫耳)，並在50 °C下將該混合物攪拌3小時及在室溫下攪拌18小時。然後將溶劑在真空除去，將殘餘物用二氯甲烷(100毫升)溶解，並用水(3×50毫升)及飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌該溶液。再將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。 最後用乙酸乙酯/甲醇(9：1)將粗產物(7.00克)經快速色層分離法(flash chromatography)(400克，20×7.5釐米)純化。

非極性非鏡像異構物

產量：1.40 克(22%)，爲白色固體

熔點：174-176 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.42 (2 H, m); 1.53 (9 H, s); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.96–2.03 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.10–2.24 (2 H, m); 2.25 (2 H, s); 3.61 (2 H, s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 28.1; 30.0; 32.2; 34.3; 38.0; 45.8; 56.6; 60.1; 82.8; 126.8; 127.4; 127.8; 150.1; 173.4.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 373.4, R_t = 2.6 分鐘

極性非鏡像異構物

產量：1.26 克(20%)，爲白色固體

熔點：176-181 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.44 (2 H, m); 1.48 (9 H, s); 1.68–1.77 (2 H, m); 1.90–2.03 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.15–2.30 (2 H, m); 2.48 (2 H, s); 3.36 (2 H, s); 7.28–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 28.0; 29.8; 32.3; 34.5; 38.0; 44.9; 57.6; 60.3; 60.5; 82.7; 126.8; 127.5; 127.8; 136.2; 150.1; 173.4.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 373.4, R_t = 3.0 分鐘

【0291】 步驟3：8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物)

【0292】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(5毫升)加入溶於無水二氯甲烷(50毫升)之8-二甲基氨基-3-氧代-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-dimethylamino-3-oxo-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(非極性非鏡像異構物)(1.46克，3.9毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌3小時並在真空濃縮。將反應混合物在真空濃縮，並將殘餘

物用二氯甲烷(50毫升)溶解，再用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(3×20毫升)洗滌該溶液。最後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：1.03 克(96%)，爲白色固體

熔點：＞260 ℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37–1.46 (2 H, m); 1.76–1.84 (2 H, m); 1.90–2.02 (2 H, br s); 2.04 (6 H, s); 2.06 (2 H, s); 2.15–2.27 (2 H, br s); 3.27 (2 H, s); 5.60 (1 H, s); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m).

【0293】 步驟4：8-(二甲基氨基)-3-甲基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮 (*8-(Dimethylamino)-3-methyl-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)*(實例162，非極性非鏡像異構物)

【0294】 將叔丁醇鉀(Potassium *tert*-butylate)(74毫克，0.66毫莫耳)加入在20毫升無水四氫呋喃及無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)(3毫升)之8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物)(150毫克，0.55毫莫耳)懸浮液，並將混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著將碘甲烷(methyl iodide)(94毫克，41微升，0.66毫莫耳)加入，並將該混合物在室溫下攪拌5小時。然後將溶液在真空濃縮，在加入乙酸乙脂(50毫升)之後，將混合物用水(3×20毫升)洗滌。再將有機相用5%甲酸(formic acid)(3×20毫升)萃取。將合併之酸性、水相用5N氫氧化鈉溶液調節至pH 10並用乙酸乙酯(3×20毫升)萃取。最後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

實例162(非極性非鏡像異構物)

產量：120毫克(76%)，爲白色固體

熔點：145-148 ℃

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.42 (2 H, m); 1.70–1.78 (2 H, m); 1.85–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.25 (2 H, m); 2.83 (3 H, s); 3.34 (2 H, s); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.7; 30.2; 33.1; 35.5; 38.0; 44.2; 60.1; 60.5; 126.7; 127.4; 127.7; 173.8.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 287.4, R_t = 1.3 分鐘

實例186：

【0295】 步驟1：2-[3-叔丁基二甲矽烷氧基-3-甲基丁基]-8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮 (2-[3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-methylbutyl]-8-dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0296】 將在無水二甲基亞砜(dimethylsulfoxide)(5毫升)之真空乾燥粉末氫氧化鈉(106毫克，2.64毫莫耳)懸浮液在室溫攪拌40分鐘。先將8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(實例152，第3步驟中，非極性非鏡像異構物)(180毫克，0.66毫莫耳)加入後，再將溶於二甲基亞砜(2ml)之3-(叔丁基二甲基矽氧烷基)-3-甲基丁基-4-甲基苯磺酸酯(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate)(272毫克，0.73毫莫耳)溶液加入，然後將該混合物在室溫下攪拌2小時。接著將溶於二甲基亞砜(2ml)之3-(叔丁基二甲基矽氧烷基-3-甲基丁基-4-甲基苯磺酸酯(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate)(136毫克，0.37毫莫耳)溶液加入，然後將該混合物在室溫下攪拌18小時。接著將水(100毫升)，加入到混合物中，並將該混合物用乙酸乙酯(4×20毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥及在真空濃縮。將殘餘物反覆溶在甲苯

(toluene)(3×10毫升)，而且將混合物每次都在真空濃縮。粗產物無需事先純化(420毫克，> 100%)，即再進一步反應。

【0297】 步驟2：8-二甲基氨基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(實例186，非極性非鏡像異構物)

【0298】 將2N鹽酸(7.5毫升)加入到溶於甲醇(20毫升)之2-[3-叔丁基二甲矽烷氧基-3-甲基丁基]-8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(2-[3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-methylbutyl]-8-dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物)之粗產物溶液(420毫克，最多0.66毫莫耳)，接著將此混合物在室溫攪拌2小時，然後用1M碳酸鉀溶液溶液將該反應混合物調整成鹼性並在真空除去甲醇。用二氯甲烷(3×20毫升)萃取含水殘餘物。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。接著用二氯甲烷/甲醇(4:1)將粗產物經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，20×2.0釐米)純化。

實例186(非極性非鏡像異構物)

產量：105毫克(44%)，產物爲白色固體。

熔點：114-119°C。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25 (6 H, s); 1.30–1.41 (2 H, m); 1.63–1.68 (2 H, m); 1.69–1.79 (2 H, m); 1.91–2.03 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.24 (4 H, m); 2.28–2.45 (1 H, br s); 3.27 (2 H, s); 3.37–3.42 (2 H, m); 7.25–7.30 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.6; 30.2; 32.8; 35.8; 38.0; 38.8; 40.1; 44.5; 58.3; 60.1; 69.5; 126.7; 127.4; 127.7; 136.4; 174.0.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 314.3 (82 %) and $[M+H]^+$ = 359.3 (100 %), R_t =

2.3 分鐘

實例187：

【0299】 步驟1：2-[3-叔丁基二甲矽烷氧基-3-甲基丁基]-8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(2-[3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-methylbutyl]-8-dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0300】 將在無水二甲基亞砜(dimethylsulfoxide)(5毫升)之真空乾燥粉末氫氧化鈉(106毫克，2.64毫莫耳)懸浮液在室溫攪拌40分鐘。將8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(180毫克，0.66毫莫耳)加入後，再將溶於二甲基亞砜(2ml)之3-(叔丁基二甲基矽氧烷基)-3-甲基丁基-4-甲基苯磺酸酯(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate)(272毫克，0.73毫莫耳)溶液加入。在室溫下2小時之後，接著將溶於二甲基亞砜(2ml)之3-(叔丁基二甲基矽氧烷基-3-甲基丁基-4-甲基苯磺酸酯(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methylbutyl 4-methylbenzenesulfonate)(136毫克，0.37毫莫耳)溶液再加入，然後將該混合物在室溫下攪拌18小時。接著將水(100毫升)，加入到混合物中，並將該混合物用乙酸乙酯(4×20毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥及在真空濃縮。將殘餘物反覆溶在甲苯(toluene)(3×10毫升)，而且將混合物每次都在真空濃縮。粗產物無需事先純化(450毫克，> 100%)，即再進一步反應。

【0301】 步驟2：8-二甲基氨基-2-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(實例187，極性非鏡像異構物)

【0302】 將2N鹽酸(7.5毫升)加入到溶於甲醇(20毫升)之2-[3-叔丁基

二甲矽烷氧基-3-甲基丁基] -8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(2-[3-(tert-Butyldimethylsilanyloxy)-3-methylbutyl]-8-dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(極性非鏡像異構物)之粗產物溶液(450毫克，最多0.66毫莫耳)，接著將此混合物在室溫攪拌2小時，然後用1M碳酸鉀溶液溶液將該反應混合物調整成鹼性並在真空除去甲醇。將含水殘餘物用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。接著用二氯甲烷/甲醇(4:1)將粗產物經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，20×2.0釐米)純化。由此方法得到之產品批次(150毫克)含有3-甲基-1,3-丁二醇雜質(3-methyl-1,3-butanediol)，因而用二氯甲烷/甲醇(9：1)經快速色層分離法(10克，20×1.5釐米)再次純化。

實例187(極性非鏡像異構物)

產量：120 毫克(51%)，爲無色油。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.21 (6 H, s); 1.32–1.40 (2 H, m); 1.56–1.61 (2 H, m); 1.67–1.74 (2 H, m); 1.88–2.00 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.15–2.29 (2 H, m); 2.34 (2 H, s); 3.02 (2 H, s); 3.31–3.36 (2 H, m); 7.24–7.30 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.5; 30.0; 33.0; 35.9; 38.0; 38.6; 40.0; 43.6; 59.2; 60.7; 69.5; 126.7; 127.6; 127.8; 136.2; 174.0.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 314.3 (100 %) and $[M+H]^+$ = 359.4 (55 %), R_t = 2.6 分鐘

實例213：

【0303】 步驟1：3-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-2-氮螺環[4.5]癸-2-基)丙酸甲酯 (3-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl) propionic acid methyl ester)

將乙酸甲酯(Methyl acetate)(2.00 克，2.16 毫升，24 毫莫耳)加入溶於 10 毫

升無水四氫呋喃之實例 21(320 毫克，1.2 毫莫耳)溶液，並將混合物在 150°C 下攪拌 3 天。將反應混合物在真空濃縮，然後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及 0.5% 氨水(25%在水中)將殘餘物(365 毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(18 克，20×2.0 釐米)純化。

產量：274 毫克(65%)，爲無色油。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.41 (2 H, m); 1.51 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.65–1.74 (2 H, m); 1.87–2.00 (2 H, m); 2.10 (8 H, s); 2.44 (2 H, s); 2.47–2.56 (4 H, m); 2.70–2.75 (2 H, m); 3.68 (3 H, s); 6.85 (1 H, d, J = 3.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.23 (1 H, br d, J = 4.8 Hz).

【0304】 步驟2： 1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-乙基-3-戊醇(1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-ethylpentan-3-ol)(實例213，極性非鏡像異構物)

【0305】 於氬氣之下，將鈦四異丙醇(Titanium tetra-isopropylate)(45毫克，48微升，0.16毫莫耳)加入溶於5毫升無水四氫呋喃之3-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-2-氮螺環[4.5]癸-2-基)丙酸甲酯(3-(8-dimethylamino-8-thiophen-2-yl-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)propionic acid methyl ester)(274毫克，0.78毫莫耳)溶液，接著將溶於乙醚之0.3M乙基溴化鎂(ethylmagnesium bromide)(7.8毫升，2.34毫莫耳)溶液，在1小時之過程緩慢逐滴加入，然後將該混合物於室溫下攪拌過夜。將5%硫酸(sulfuric acid)水溶液(5毫升)加入到現已呈蜜黃色之混合物溶液，並將其劇烈攪拌。用2M碳酸鉀溶液將混合物調成pH10並將該混合物用二氯甲烷(3×30毫升)萃取。接著將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(250毫克)經快速色層分離法(flash

chromatography)(10克，20×1.5釐米)純化。

實例213(極性非鏡像異構物)

產量：85 毫克(29%)，油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.84 (6 H, t, J = 7.5 Hz); 1.31–1.58 (10 H, m); 1.64–1.74 (2 H, m); 1.88–1.98 (2 H, m); 2.00–2.09 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.48 (2 H, s); 2.58 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 2.64–2.69 (2 H, m); 6.25 (1 H, br s); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.21 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 8.1; 26.9; 30.9; 33.5; 33.9; 37.2; 38.1; 40.9; 52.2; 53.5; 59.6; 65.5; 74.9; 123.2; 124.8; 126.1; 143.1.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 379.4, R_t = 1.9 分鐘

實例214：

【0306】 步驟1：8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基甲基-2-氮螺環[4.5]癸烷-1-酮(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-ylmethyl-2-azaspiro[4.5]decan-1-one)

在高度真空下，將氯化鋰(Lithium chloride)(269 毫克，6.33 毫莫耳)在 Schlenk 燒瓶內之熱空氣槍裝置加熱 10 分鐘。接著將鎂(220 毫克，9.05 毫莫耳)加入混合物，再次在高度真空下通過熱空氣槍裝置加熱 10 分鐘。將無水四氫呋喃(1.5 毫升)經氫化鈣新鮮蒸餾，並將一滴溶於甲苯之 25%二異丁基氫化鋁(diisobutylaluminium hydride)溶液加入，然後將混合物在室溫下攪拌 5 分鐘。將物質 F(公式(1)，R 1 = R 2=甲基)(400 毫克，1.18 毫莫耳)加入，並將溶於 2 毫升無水四氫呋喃(經氫化鈣新鮮蒸餾)之 2-(溴甲基)噻吩(2-(bromomethyl)thiophene)(1.18 克，6.66 毫莫耳)(此溶液先經 4 Å 分子篩乾燥 40 分鐘)溶液，緩慢逐滴加入至該懸浮液中，這時可以觀察到溶液溫度變高及起始物質之溶解。將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，然後在 55 °C

下攪拌 3 小時。之後緩慢加入 6 毫升飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液，並將混合物在室溫下攪拌 16 小時。在加入 2M 氫氧化鈉溶液(8 毫升)及水(30 毫升)後，將混合物用乙酸乙酯(2×100 毫升)及氯仿/甲醇(7:1，50 毫升)萃取。將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(30 毫升)洗滌，用硫酸鎂乾燥及在真空除去溶劑。然後將殘餘物(706 毫克)溶解於乙醚(20 毫升)中，過濾懸浮液，用乙醚洗滌過濾器上之殘餘物，並在真空濃縮濾液。最後將此殘餘物用乙酸乙酯/甲醇(2:0.1 →2:0.4)和 1%氨水(25%水溶液)經快速色層分離法(18 克，20×2 釐米)純化。

非極性非鏡像異構物

產量：240 毫克(45%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (2 H, d, J = 13.1 Hz); 1.32 (2 H, t, J = 14.1 Hz); 1.74–1.87 (4 H, m); 2.02–2.12 (2 H, m); 2.29 (6 H, s); 2.85 (2 H, s); 3.21 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 6.16 (1 H, s); 6.75 (1 H, d, J = 2.8 Hz); 6.92 (1 H, dd, J = 5.2 and 3.4 Hz); 7.12 (1 H, dd, J = 5.2 and 1.2 Hz).

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 293.3, R_t = 2.2 分鐘

極性非鏡像異構物

產量：20 毫克(3.8%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.46–1.63 (4 H, m); 1.70–1.85 (4 H, m); 2.00 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.31 (6 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.28 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 6.25 (1 H, s); 6.86 (1 H, dd, J = 3.4 Hz); 6.90 (1 H, dd, J = 5.1 Hz); 7.13 (1 H, dd, J = 5.1 Hz).

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 293.3, R_t = 0.6 分鐘

【0307】 步驟 2：N，N-二甲基-8-(噻吩-2-基甲基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-胺(N,N-Dimethyl-8-(thiophen-2-ylmethyl)-2-azaspiro[4.5]decan-8-amine)(非極性非鏡像異構物)

【0308】 於氬氣，0 ℃之下，在一10毫升Schlenk燒瓶，將溶於6毫升無水四氫呋喃之8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基甲基-2-氮螺環[4.5]癸烷-1-酮(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-ylmethyl-2-azaspiro[4.5]decan-1-one)(非極性非鏡像異構物)(230毫克，0.79毫莫耳)，緩慢加到在無水四氫呋喃(5毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)懸浮液(150毫克，3.95毫莫耳)，接著取出冰浴並將混合物在50℃下攪拌16小時。然後在0℃下，將水(150微升)，15%氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液(150微升)，四氫呋喃(10毫升)然後再次將水(450微升)陸續加入到該混合物中並將該懸浮液在室溫下攪拌1小時。再將懸浮液通過硫酸鈉過濾，並將殘餘物用二氯甲烷(2×30毫升)洗滌。濾液在真空濃縮至乾燥。

產量：207 毫克(95%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20–1.28 (2 H, m); 1.33–1.45 (4 H, m); 1.60–1.71 (4 H, m); 2.28 (6 H, s); 2.65 (2 H, s); 2.87–2.93 (4 H, m); 6.76 (1 H, dd, J = 3.4 and 1.1 Hz); 6.92 (1 H, dd, J = 5.2 and 3.4 Hz); 7.12 (1 H, dd, J = 5.2 and 1.2 Hz).

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 279.3, R_t = 0.2 分鐘

【0309】 步驟3：1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基甲基-2-氮螺環[4.5]癸-2-基)-丁烷-1-酮 (1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-ylmethyl-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)-butan-1-one)(實例214，非極性非鏡像異構物)

【0310】 於氬氣，室溫之下，在一10毫升Schlenk燒瓶，首先將三乙胺(triethylamine)(116毫克，160微升，1.14毫莫耳)，然後緩慢將丁醯氯(99毫克，96微升，0.93毫莫耳)加入到溶於5毫升無水二氯甲烷之N，N-二甲基-8-(噻吩-2-基甲基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-胺(N,N-Dimethyl-8-(thiophen-2-ylmethyl)-2-azaspiro[4.5]decan-8-amine)(非極性非鏡像異構物)(199毫克，0.72毫莫耳)溶液，將反應混合物在室溫下攪拌16

小時，再將20毫升飽和碳酸鈉溶液加入。在加入二氯甲烷(10毫升)後，相被分離。將水相用二氯甲烷(2×25毫升)萃取。再將合併之有機相用飽和碳酸鈉溶液(20毫升)，0.2M氫氧化鈉水溶液(10毫升)及飽和氯化鈉溶液(10毫升)陸續洗滌。然後用硫酸鎂乾燥並在真空除去溶劑。接著首先用二氯甲烷/甲醇(95:5→80:20)及1 %氨水(25%在水中)]將粗產物(264毫克)經快速色層分離法(PuriFlash PF-15SIHP 8克)純化。然後，再用二氯甲烷/甲醇(95:5→80:20)及1%氨水(25%在水中)經快速色層分離法(7克，20×1.5釐米)再度純化。

實例217(非極性非鏡像異構物)

產量：161毫克(65%)，爲黃色固體

熔點：86 °C

1H-NMR (CDCl3):0.94 (3 H, t, J = 7.4 Hz); 1.21–1.47 (4 H, m); 1.56 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.60–1.77 (7 H, m); 2.18 (2 H, t, J = 7.5 Hz); 2.27 and 2.28 (6 H, s); 2.88 and 2.90 (2 H, 2 s); 3.16 (1 H, s); 3.24 (1 H, s); 3.38–3.46 (2 H, m); 6.80–6.73 (1 H, m); 6.91–6.94 (1 H, m); 7.13 (1 H, d, J = 5.1 Hz). 某些信號要被視爲加倍信號組(迴旋異構體)(rotamers)。

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.99; 14.01; 18.3; 18.4; 28.5; 29.0; 29.8; 30.1; 31.1; 31.3; 32.7; 34.9; 36.3; 36.7; 37.1; 37.1; 40.1; 42.0; 44.2; 45.3; 57.36; 57.38; 59.4; 123.9; 124.0; 126.3; 126.5; 126.45; 126.60; 126.7; 141.0; 141.2; 171.7; 171.8.

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 349.3, R_t = 2.8 分鐘

實例234：

【0311】 步驟1：環戊烯-1-溴化鎂(Cyclopent-1-enemagnesium bromide)

【0312】 將鎂(1.7克，70毫莫耳)及碘晶體在安全裝置下加熱，使碘氣形成。將混合物冷卻至室溫再加入無水四氫呋喃(17毫升)及另外碘晶體。然

後將溶於無水四氫呋喃(23毫升)之1-溴環戊烯(1-bromocyclopentene)(10.3克，70毫莫耳)溶液逐滴加入至反應混合物煮沸。在回流下攪拌另外1小時然後冷卻至室溫，將獲得之溶液用於下一步驟。

【0313】 步驟2：(8-環戊-1-烯基-1,4-二氧螺環[4.5]癸-8-基)-二甲基胺((8-Cyclopent-1-enyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylamine)

【0314】 將溶於無水四氫呋喃(40毫升)之8-(二甲基氨基)-1,4-二氧螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(8-(dimethylamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(6.05克，28.7毫莫耳)溶液逐滴加入從步驟1(最多70毫莫耳)得到之溶液，然後將混合物在室溫下攪拌過夜，再於60°C下攪拌2小時。之後將飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液(50毫升)及水(50毫升)加入並同時以冰冷卻。用4N氫氧化鈉溶液將混合物調成pH 9。相被分離後，將水相用乙酸乙酯(3×50毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%水溶液)將粗產物經快速色層分離法(400克，20×7.5釐米)純化。

產量：2.54 克(35%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.50–1.60 (2 H, m); 1.70–1.94 (8 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.24–2.30 (2 H, m); 2.31–2.39 (2 H, m); 3.88–3.96 (4 H, m); 5.53 (1 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 23.6; 29.0; 31.4; 32.2; 33.1; 38.5; 58.4; 64.1; 109.0; 128.2; 143.8.

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 252.3, R_t = 1.9 分鐘

【0315】 步驟3：(8-環戊基-1,4-二氧螺環[4.5]癸-8-基)-二甲基胺((8-Cyclopentyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylamine)

【0316】 將5%活性氧化鋁負載銠(5% rhodium on activated aluminium oxide)(2.05克，1毫莫耳)加入到溶於無水甲醇(220ml)之(8-環戊-1-烯基-1,4-

二氧螺環[4.5]癸-8-基)-二甲基胺((8-cyclopent-1-enyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylamine)(2.53克，10毫莫耳)溶液。在4 bar之氫氣壓力下，將懸浮液在50°C攪拌18小時，然後通過預先已用甲醇洗滌過之矽藻土(Celite)過濾。再將濾液在真空濃縮。

產量：2.51克(100%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20–1.34 (2 H, m); 1.38–1.64 (10 H, m); 1.68–1.78 (2 H, m); 1.82–1.94 (2 H, m); 2.07 (1 H, m); 2.27 (6 H, s); 3.91–3.94 (4 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 28.0; 28.5; 30.0; 37.8; 43.8; 57.5; 64.1; 109.6.

【0317】 步驟4：4-環戊基-4-二甲氨環己酮(4-Cyclopentyl-4-dimethylaminocyclohexanone)

【0318】 將溶於1M硫酸水溶液(150毫升)之(8-環戊基-1,4-二氧螺環[4.5]癸-8-基)-二甲基胺((8-Cyclopentyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylamine)(5.21克，20.5毫莫耳)溶液在室溫下攪拌48小時，然後將混合物用二氯甲烷(2×70毫升)洗滌。再將水相用4N氫氧化鈉溶液鹼化並用二氯甲烷(4×50毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：3.52克(82%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18–1.34 (2 H, m); 1.40–1.80 (8 H, m); 1.96–2.08 (2 H, m); 2.10–2.22 (3 H, m); 2.34 (6 H, s); 2.51–2.63 (2 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.9; 28.6; 30.1; 36.6; 37.2; 38.0; 43.4; 57.5.

在gHMBC光譜212 ppm可以偵測到羰基碳。

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 210.3, R_t = 0.8分鐘

【0319】 步驟5：4-環戊基-4-二甲氨亞環己基-乙酸乙酯(4-Cyclopentyl-4-dimethylaminocyclohexylidene)-acetic acid ethyl ester)

【0320】 將叔丁醇鉀(Potassium tert-butanolate)(2.99克，26.7毫莫耳)

加入溶於30毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之膦醯基乙酸三乙酯(phosphonoacetic acid triethyl ester)(6.74克，5.98毫升，30.1毫莫耳)溶液，將混合物在50°C下攪拌1小時然後冷卻至室溫。將溶於50毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之4-環戊基-4-二甲氨環己酮(4-Cyclopentyl-4-dimethylaminocyclohexanone)(3.96克，18.9毫莫耳)溶液加入之後，在室溫下攪拌該混合物20小時，然後倒入冰水(75克)。接著將懸浮液用乙醚(diethyl ether)(4×40毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。之後首先，將甲苯反覆加入到殘餘物中，並將混合物每次再度在真空濃縮。接著用環己烷(cyclohexane)代替甲苯，反覆加入到殘餘物中，並將混合物每次再度在真空濃縮。將殘餘物(5.49克)溶於乙酸乙酯(30毫升)並用10%甲酸(5×30毫升)萃取。再將合併之酸性水相用4N氫氧化鈉溶液鹼化並用二氯甲烷(5×30毫升)萃取。最後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：4.36 克(77%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.14–1.70 (13 H, m); 1.78–2.40 (5 H, m); 2.32 (6 H, s); 2.57 (1 H, br t, J = 13.9 Hz); 3.55 (1 H, br d, J = 12.6 Hz); 4.13 (2 H, q, J = 7.0 Hz); 5.58 (1 H, s).

【0321】 步驟6：(4-環戊基-4-二甲基氨基-1-硝基甲基環己基)-乙酸乙酯 ((4-Cyclopentyl-4-dimethylamino-1-nitromethylcyclohexyl)-acetic acid ethyl ester)

【0322】 將硝甲烷(1.22毫升，1.07毫升，20毫莫耳)加入溶於無水四氫呋喃(37毫升)之4-環戊基-4-二甲氨亞環己基-乙酸乙酯(4-Cyclopentyl-4-dimethylaminocyclohexylidene)-acetic acid ethyl ester)(4.35克，15.6毫莫耳)及四正丁基氟化銨三水合物(tetra-n-butylammonium fluoride

trihydrate)(5.36克，17毫莫耳)混合物。將溶液在70°C攪拌7.5小時，然後在45°C 18小時。將混合物在真空濃縮。最後用環己烷/乙酸乙酯(1：4)將殘餘物(9.9克)通過快速色層分離法(400克，20×7.5釐米)純化。

產量：3.04 克(57%)，爲微黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26 (0.3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.27 (2.7 H, t, J = 7.1 Hz); 1.30–1.75 (16 H, m); 2.06 (1 H, m); 2.24 (6 H, s); 2.46 (0.2 H, s); 2.59 (1.8 H, s); 4.15 (2 H, q, J = 7.1 Hz); 4.58 (1.8 H, s); 4.81 (0.2 H, s)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.2; 25.05; 24.14; 25.4; 28.1; 28.45; 28.50; 35.0; 36.8; 37.7; 43.6; 44.0; 44.1; 57.4; 60.1; 60.2; 84.3; 171.3.

此係一非鏡像異構物混合物。

【0323】 步驟7：8-環戊基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0324】 將50%含水Raney nickel懸浮液(1.15毫升)加入溶於甲醇(50毫升)之(4-環戊基-4-二甲基氨基-1-硝基甲基環己基)-乙酸乙酯((4-Cyclopentyl-4-dimethylamino-1-nitromethylcyclohexyl)-acetic acid ethyl ester)(3.04克)溶液。在5 bar之氫氣壓力下，將懸浮液在60°C攪拌5小時，然後將懸浮液通過矽藻土過濾，用甲醇洗滌(2×10毫升)在過濾器上之殘餘物，並在真空濃縮濾液。

產量：2.36 克(100%)，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.80 (16 H, m); 2.05 (1 H, m); 2.12 (0.3 H, s); 2.20 (1.7 H, s); 2.26 (6 H, s); 3.09 (1.7 H, s); 3.18 (0.3 H, s); 6.04 (1 H, br s).

此係一大約比率爲 7:1 之非鏡像異構物混合物。

【0325】 步驟8：8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-

2-carboxylic acid tert-butyl ester)

【0326】 將溶於20毫升無水乙腈(anhydrous acetonitrile)之二叔丁基二碳酸酯(di-tert-butyl dicarbonate)(2.14克，9.83毫莫耳)溶液及4-二甲基氨基吡啶(4-dimethylaminopyridine)(69毫克，0.87毫莫耳)，加入溶於無水乙腈(acetonitrile)(60毫升)之8-環戊基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(2.36克，8.92毫莫耳)溶液，並將混合物在50°C攪拌過夜。由於轉換(^{1}H-NMR)未完全，再加入二叔丁基碳酸酯(2.14克，9.83毫莫耳)，並在50 °C下將該混合物攪拌另外18小時。將該混合物在真空濃縮，並將殘餘物用二氯甲烷(100毫升)溶解，再用水(3×80毫升)及飽和氯化鈉溶液(2×50毫升)洗滌。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(98：2-95：5)將粗產物(3.54克)經快速色層分離法(flash chromatography)(200克，20×5.7釐米)純化。

非極性非鏡像異構物

產量：1.74 克(53%)，爲微黃色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.36 (6 H, m); 1.38–1.63 (6 H, m); 1.51 (9 H, s); 1.64–1.80 (4 H, m); 2.05 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.40 (2 H, s); 3.44 (2 H, s).

極性非鏡像異構物

產量：408 毫克(12%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.10–1.85 (25 H, m); 2.06 (1 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.54 (2 H, s).

【0327】 步驟9 ： 8-環戊基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物)

【0328】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(10毫升)加入溶於無水二氯

甲烷(75毫升)之8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯 (8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylic acid tert-butyl ester)-非極性非鏡像異構物(1.74克，4.77毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌過夜。將混合物在真空濃縮，並將殘餘物用二氯甲烷(150毫升)溶解，再用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(3×50毫升)洗滌該溶液。將水相用二氯甲烷/異丙醇(isopropanol)混合物(4：1，3×50毫升)萃取。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：1.08 克(86%)，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.82 (16 H, m); 2.06 (1 H, m); 2.21 (2 H, s); 2.26 (6 H, s); 3.10 (2 H, s); 5.86 (1 H, br s).

【0329】 步驟10： 8-環戊基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(極性非鏡像異構物)

【0330】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(3.38毫升)加入溶於無水二氯甲烷(35毫升)之8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯 (8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxylic acid tert-butyl ester)-極性非鏡像異構物(446毫克，最多1.22毫莫耳，不純)溶液，並將混合物在室溫下攪拌4小時。將混合物在真空濃縮，並將殘餘物用二氯甲烷(40毫升)溶解，再用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(3×30毫升)洗滌該溶液。將水相用二氯甲烷/異丙醇(isopropanol)混合物(4：1，3×50毫升)萃取。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%水溶液)將殘餘物(326毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(38克，20×2.5釐米)純化。

產量：176 毫克(54%)，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.32 (4 H, m); 1.36–1.62 (8 H, m); 1.63–1.82 (4 H, m); 2.06 (1 H, m); 2.14 (2 H, s); 2.26 (6 H, s); 3.20 (2 H, s); 5.81 (1 H, br s).

【0331】 步驟11：8-環戊基-3-(2-環丙基 - 乙基)-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮(8-Cyclopentyl-3-(2-cyclopropyl-ethyl)-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例234，非極性非鏡像異構物)

【0332】 將在無水二甲基亞砜(dimethylsulfoxide)(5毫升)之氫氧化鈉(96毫克，2.39毫莫耳)懸浮液在室溫攪拌40分鐘。先將8-環戊基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物)(158毫克，0.6毫莫耳)及隨後將溶於無水二甲基亞砜(2毫升)之2-環丙基乙基-4-甲基苯磺酸酯(2-cyclopropylethyl 4-methylbenzenesulfonate)(144毫克，0.6毫莫耳)溶液依次加入該懸浮液，然後將該混合物在室溫下攪拌4小時。接著將溶於無水二甲基亞砜(2毫升)之2-環丙基乙基-4-甲基苯磺酸酯(2-cyclopropylethyl 4-methylbenzenesulfonate)(72毫克，0.3毫莫耳)溶液再加入反應混合物，然後將該混合物在室溫下攪拌另外18小時。接著將水(150毫升)加入到混合物中，並將該混合物用乙酸乙酯(3×50毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥及在真空濃縮。用二氯甲烷/甲醇(98：2)將殘餘物(300毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(18克，20×2.0釐米)純化。經過此步驟得到60毫克純淨目標化合物。另將經由快速色層分離法得到之不純產物(90毫克)溶解在乙酸乙酯(10毫升)中，並將溶液用10%甲酸水溶液(4×20毫升)萃取。將合併之酸性水相用4N氫氧化鈉溶液鹼化。並用二氯甲烷(4×20毫升)萃取。最後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

實例234(非極性非鏡像異構物)

產量：131 毫克(66%)，微黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.00–0.05 (2 H, m); 0.38–0.45 (2 H, m); 0.61 (1 H, m); 1.10–1.80 (18 H, m); 2.03 (1 H, m); 2.24 (6 H, s), 2.25 (2 H, s); 3.08 (2 H, s); 3.29 (2 H, t, J = 7.2 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.2; 8.5; 25.1; 25.4; 25.8; 26.0; 26.9; 28.5; 31.6; 32.3; 32.4; 36.3; 37.8; 42.4; 42.5; 44.2; 57.7; 61.1; 173.7.

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 333.4, R_t = 2.6 分鐘

【0333】 **實例272：**

【0334】 步驟1：3-(8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸-2-基)丙酸甲酯 (3-(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)propionic acid methyl ester)

【0335】 將丙烯酸甲酯(Methyl acrylate)(4.18克，4.20毫升，46毫莫耳)加入溶於無水四氫呋喃(20毫升)之N，N-二甲基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-胺(N,N-dimethyl-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-8-amine)(600毫克，2.32毫莫耳)溶液，並將混合物在50°C攪拌18小時。接著將反應混合物在真空濃縮並將殘餘物(767毫克)用二氯甲烷/甲醇(95：5)及0.5%氨水(25%在水中)通過快速色層分離法(38克，20×2.5釐米)純化。

【0336】 步驟2：4-(8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸-2-基)-2-甲基丁-2-醇 (4-(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)-2-methylbutan-2-ol)(實例272)

【0337】 於氬氣下，將溶於甲苯/四氫呋喃(3:1)之1.4M甲基溴化鎂(methylmagnesium bromide)(1.26毫升，1.76毫莫耳)溶液加入溶於無水四氫呋喃(5毫升)之3-(8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸-2-基)丙酸甲酯(3-(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]dec-2-yl)propionic acid methyl-

ester)(150毫克，0.44毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌過夜。將5%硫酸水溶液(5毫升)加入到該溶液中，並將混合物劇烈攪拌。再用2M碳酸鉀溶液將該溶液調整成pH10並用二氯甲烷(3×30毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後將殘餘物(130毫克)溶解在乙酸乙酯(30毫升)中，並用5%含水甲酸(3×20毫升)萃取該溶液。接著將合併之酸性水相用5M氫氧化鈉溶液調節至pH10，並用乙酸乙酯(3×30毫升)萃取。最後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

實例 272 之分析數據：

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22 (6 H, s); 1.23–1.30 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 1.56–1.60 (2 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.80–1.97 (2 H, m); 2.01 (6 H, s); 2.10–2.26 (2 H, m); 2.52 (2 H, s); 2.57 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 2.70–2.75 (2 H, m); 6.10–6.80 (1 H, br s); 7.22–7.30 (3 H, m); 7.32–7.39 (2 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.6; 31.0; 34.2; 37.7; 38.0; 38.3; 41.2; 52.8; 53.4; 60.5; 65.4; 71.0; 126.4; 127.6; 127.61.

LC-MS (method 1): m/z: $[M+H]^+$ = 345.4, R_t = 0.4 分鐘

【0338】 **實例275：**

【0339】 3-(2-環丙基乙基)-8-甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮 (3-(2-Cyclopropylethyl)-8-methylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例275，非極性非鏡像異構物)

【0340】 將N-碘代丁二醯亞胺(N-Iodosuccinimide)(348毫克，1.55毫莫耳)加入溶於無水乙腈(10毫升)之3-(2-環丙基乙基)-8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮 (3-(2-cyclopropylethyl)-8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例184，非極性系列，350毫克，1.03毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌5小時。將4M氫氧化鈉溶液(3毫升)加

入反應溶液並將該混合物在室溫下攪拌20分鐘。相被分離後，將水相用二氯甲烷(2×10毫升)萃取。將合併之有機相在真空濃縮。再將殘餘物(550毫克)溶解在甲醇(5毫升)，並將2M鹽酸(2毫升)加入到該溶液中，然後在室溫下攪拌該混合物1小時。接著將該溶液用水(10毫升)稀釋並用乙醚(3×10毫升)洗滌。再將該水溶液用2M氫氧化鈉溶液鹼化(pH～10)，並用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。最後將粗產物(240毫克)用二氯甲烷/甲醇(50：1)及0.5%氨水(25%在水中)經在PharmPrep 60CC之快速色層分離法(12克，18×1.5釐米)純化，並隨後用甲醇重新經PharmPrep 60CC之快速色層分離法(4克，14×1.0釐米)再度純化。

實例275(非極性非鏡像異構物)

產量：155 毫克(46%)，爲無色樹脂

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.04–0.08 (2 H, m); 0.42–0.49 (2 H, m); 0.59–0.70 (1 H, m); 1.42 (2 H, dd, J = 14.4 and 7.01 Hz); 1.45–1.53 (2 H, m); 1.73–1.99 (7 H, m); 2.00 (3 H, s); 2.24 (2 H, s); 3.22 (2 H, s); 3.32–3.37 (2 H, m); 7.18–7.28 (1 H, m); 7.32–7.39 (4 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 8.6; 28.6; 31.9; 32.4; 32.5; 35.8; 38.0; 42.6; 56.9; 59.7; 125.9; 126.5; 128.4; 173.5.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 327.3, R_t = 2.6 分鐘

【0341】 **實例337：**

【0342】 步驟1：8-二甲基氨基-8- [1.2.3]三唑-1-基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-[1.2.3]triazol-1-yl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0343】 將溶於四氫呋喃之2M二甲胺(dimethylamine)溶液(1.8毫升，3.6毫莫耳)、1,2,3-三唑(228毫克，191微升，3.3毫莫耳)及分子篩4 Å(1.00克)加入溶於無水四氫呋喃(30毫升)之2-氮螺環[4.5]癸烷-3,8-二酮

(2-azaspiro[4.5]decane-3,8-dione)(500毫克，3毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌18小時。將反應混合物過濾，濾液在真空濃縮。

產量：704 毫克(89%)，爲白色固體

【0344】 步驟2： 8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0345】 在室溫下，將在無水四氫呋喃(60毫升)之 8-二甲基氨基-8-[1.2.3]三唑-1-基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-dimethylamino-8-[1.2.3]triazol-1-yl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)懸浮液(2.10克，最多8毫莫耳)逐滴加入在四氫呋喃之0.5M 5-氯-2-噻吩基溴化镁(5-chloro-2-thienylmagnesium bromide)(45毫升，22.5毫莫耳)懸浮液，並將混合物在50°C攪拌6小時及在室溫下攪拌18小時。在加入飽和氯化銨溶液(100毫升)後，相被分離。用乙酸乙酯(3×30毫升)將水相萃取。將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌，用硫酸鈉乾燥並過濾，再將濾液在真空濃縮。

產量：1.95 克(＞100%)，爲棕色固體

^{1}H-NMR 圖譜($CDCl_3$)顯示非鏡像異構物混合物所有需要之信號。

LC-MS: m/z: $[M+H]^+ = 313.2$, $R_t = 2.3$ 分鐘

【0346】 步驟3： 8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(極性及非極性非鏡像異構物)

【0347】 將二叔丁基二碳酸酯(Di-tert-butyl dicarbonate)(1.92克，8.8毫莫耳)及4-二甲基氨基吡啶(4-dimethylaminopyridine)(100毫克，0.8毫莫耳)加入溶於無水四氫呋喃(30毫升)及無水乙腈(50毫升)之8-(5-氯噻吩-2-基)-8-

二甲基氨基-2-氮螺環〔4.5〕癸烷-3-酮(8-(5-chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(1.70克，最多8毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌18小時。在4小時及1天後分別將二叔丁基二碳酸酯(1.92克，8.8毫莫耳)及二甲基氨基吡啶(100毫克，0.8毫莫耳)加入該混合物，然後將混合物在室溫下攪拌4天。之後將反應混合物在真空濃縮，將殘餘物溶於二氯甲烷(100毫升)中並且將溶液用水(3×50毫升)及飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。再將粗產物(1.70克)用乙酸乙酯/甲醇(30：1)經快速色層分離法(100克，20×4.0釐米)純化。

非極性非鏡像異構物

產量：224 毫克(7%)，爲棕色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.50 (3 H, m); 1.52 (9 H, s); 1.75–1.83 (2 H, m); 1.90–2.03 (3 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.56 (2 H, s); 6.60 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.8 Hz).

極性非鏡像異構物

產量：260 毫克(8%)，爲棕色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.44–1.50 (3 H, m); 1.50 (9 H, s); 1.70–1.78 (2 H, m); 1.88–2.03 (3 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.43 (2 H, s); 3.44 (2 H, s); 6.61 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.8 Hz).

【0348】 步驟4：8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0349】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(2毫升)加入溶於無水二氯甲烷(20毫升)之8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯 (8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-oxo

-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(非極性非鏡像異構物)(224毫克，0.54毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌3小時並在真空濃縮。將二氯甲烷(20毫升)加入殘餘物，用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(3×20毫升)洗滌該溶液。然後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

非極性非鏡像異構物

產量：126 毫克(74%)，爲棕色固體

熔點：170-175 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.46–1.55 (2 H, m); 1.76–1.85 (2 H, m); 1.90–2.01 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.14 (2 H, s); 3.22 (2 H, s); 5.55 (1 H, br s); 6.61 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.8 Hz).

將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(2毫升)加入溶於無水二氯甲烷(20毫升)之8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(極性非鏡像異構物)(155毫克，0.37毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌2小時然後在真空濃縮。將二氯甲烷(20毫升)加入殘餘物，用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(3×20毫升)洗滌混合物。接著將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

極性非鏡像異構物

產量：66 毫克(56%)，爲棕色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.46–1.54 (2 H, m); 1.75–1.83 (2 H, m); 1.89–2.03 (4 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.25 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 5.48 (1 H, br s); 6.61 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.8 Hz).

【0350】 步驟5：8-(5-氯噻吩-2-基)-8-(二甲基氨基)-3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮

(8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-(dimethylamino)-3-(3-methoxy-3-methylbutyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(實例460，非極性非鏡像異構物)

【0351】 將在無水二甲基亞砜(dimethylsulfoxide)(10毫升)之真空乾燥粉末氫氧化鈉(96毫克，2.4毫莫耳)懸浮液在室溫攪拌40分鐘。將8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性系列，126毫克，0.41毫莫耳)及3-甲氧基-3-甲基丁-1-基甲苯磺酸酯(3-methoxy-3-methylbut-1-yl tosylate)(136毫克，0.5毫莫耳)加入該懸浮液，之後將該反應混合物在室溫下攪拌1天。在將水(50毫升)加入後，將該反應混合物用乙酸乙酯(3×30毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並過濾，再將濾液在真空濃縮。將殘餘物反覆溶在甲苯(toluene)，而且將混合物每次都在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及0.5%氨水(25%在水中)將粗產物(152毫克)經快速色層分離法(10克，20×1.5釐米)純化。

實例337(非極性非鏡像異構物)

產量：98毫克(58%)，爲黃色固體

熔點：86-90 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18 (6 H, s); 1.41–1.49 (2 H, m); 1.62–1.69 (2 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.91–2.00 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.19 (3 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.28–3.34 (2 H, m); 6.60 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.84 (1 H, d, J = 3.8 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.9; 32.4; 32.6; 35.5; 36.8; 38.0; 38.2; 44.3; 49.2; 58.0; 59.6; 73.5; 124.2; 124.5; 127.8; 173.2.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 414.3, R_t = 2.8 分鐘

【0352】 **實例364：**

【0353】 步驟1：(8-丁基-2-氮螺環[4.5]癸-8-基)-二甲基胺((8-Butyl-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylamine)

【0354】 在一徹底加熱過之裝置，將溶於50毫升無水四氫呋喃之實例19溶液(5克，19.8毫莫耳)加到在無水四氫呋喃(50毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)懸浮液(3.01克，79.2毫莫耳)並同時用冰冷卻，再將混合物在50°C下攪拌18小時，然後在室溫下72小時。用水(3毫升)，15%氫氧化鈉(sodium hydroxide)溶液(3毫升)然後再用水(9毫升)逐滴加入到該反應混合物中並同時用冰冷卻，然後將混合物在室溫下攪拌2小時。將該懸浮液通過海砂過濾並將殘餘物用四氫呋喃洗滌。濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。將殘餘物溶在二氯甲烷數次(3×25毫升)，然後將該溶液分別在真空濃縮。產量：4.71 克(100%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.87 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.14–1.33 (10 H, m); 1.44–1.57 (8 H, m); 2.13 (6 H, s); 2.80 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 3.65 (1 H, br s).

【0355】 步驟2：1-(8-丁基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-環丙基乙酮 (1-(8-Butyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-cyclopropylethanone)(實例364，極性非鏡像異構物)

【0356】 將N，N'-羰基二咪唑(N,N'-Carbonyldiimidazole)(122毫克，0.8毫莫耳)加入溶於無水四氫呋喃(10毫升)之環丙乙酸(cyclopropylacetic acid)(137毫克，1.4毫莫耳)溶液，並將混合物在回流下攪拌2小時。之後將溶於無水四氫呋喃(10毫升)之(8-丁基-2-氮螺環[4.5]癸-8-基)-二甲基胺((8-Butyl-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylamine)(238毫克，1.0毫莫耳)溶液加入，並將混合物在回流下攪拌另外2小時。接著將反應溶液在真空濃縮，並將殘餘物溶於乙酸乙酯(40毫升)。得到之溶液用1M碳酸鉀溶液(2×20毫升)，水(3×20毫升)及飽和氯化鈉溶液(20毫升)洗滌，用硫酸鈉乾燥並在真空濃

縮。再用乙酸乙酯/甲醇(9：1)將粗產物(210毫克)經快速色層分離法(10克，20×1.5釐米)純化。

實例364(極性非鏡像異構物)

產量：93 毫克(33%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.13–0.17 (2 H, m); 0.52–0.57 (2 H, m); 0.91 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.04–1.13 (1 H, m); 1.16–1.46 (10 H, m); 1.50–1.67 (4 H, m, overlapped by the water signal), 1.72 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 1.78 (1.2 H, t, J = 7.1 Hz); 2.19 (2 H, m); 2.21 (3 H, s); 2.22 (3 H, s); 3.18 (1 H, s); 3.30 (1 H, s); 3.43 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.52 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.42; 4.44; 6.9; 7.0; 14.17; 14.20; 23.76; 23.81; 26.2, 26.6, 28.1; 28.9; 30.2; 30.5, 30.6; 30.8; 33.8; 36.3; 37.3; 37.4; 39.5; 39.9; 40.3; 42.2; 44.2; 45.3; 56.4; 56.5; 58.8; 171.40; 171.44.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 321.4 (100 %), R_t = 2.8 分鐘

【0357】 **實例408：**

【0358】 步驟1：二甲基-(8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸-8-基)胺(Dimethyl-(8-phenyl-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl)amine)

【0359】 在氬氣下，將溶於25毫升無水四氫呋喃之實例431溶液(8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮)(8-dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物，327毫克，1.2毫莫耳)逐滴加入在無水四氫呋喃(10毫升)之氫化鋁鋰(lithium aluminium hydride)懸浮液(114毫克，3毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌18小時。由於反應未完全，將混合物加熱至50°C並再攪拌3小時。在加入水(200微升)，1M氫氧化鈉溶液(500微升)及水(500微升)後，將混合物攪拌1小時，再將懸浮液通過海砂過濾。濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：310毫克(100%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.32 (2 H, m); 1.54–1.62 (2 H, m); 1.65 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 1.85–1.96 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.05–2.11 (1 H, m); 2.23–2.35 (2 H, m); 2.53 (2 H, s); 2.95 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m)

【0360】 步驟2：2-環丙基-1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮(2-Cyclopropyl-1-[8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone)(實例408，非極性非鏡像異構物)

【0361】 將N，N'-羰基二咪唑(N,N'-Carbonyldiimidazole)(130毫克，0.8毫莫耳)加入溶於無水四氫呋喃(20毫升)之環丙乙酸(cyclopropylacetic acid)(100毫克，96微升，1毫莫耳)溶液，並將混合物在回流下攪拌2小時。在將溶於無水四氫呋喃(5毫升)之二甲基-(8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸-8-基)胺(Dimethyl-(8-phenyl-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl)amine)(155毫克，0.6毫莫耳)溶液加入之後，將混合物在回流下攪拌另外2小時。接著將反應溶液在真空濃縮，並將殘餘物溶於乙酸乙酯(30毫升)。得到之溶液用2M碳酸鉀溶液(3×30毫升)，水(3×30毫升)和飽和氯化鈉溶液(30毫升)洗滌，再將有機相分離，用硫酸鈉乾燥並過濾，將濾液在真空濃縮。最後用二氯甲烷/甲醇(95：5)及0.5%氨水(25%在水中)將粗產物(210毫克)經快速色層分離法(10克，20×1.5釐米)純化。

實例408(非極性非鏡像異構物)

產量：65 毫克(32%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.06–0.16 (2 H, m); 0.47–0.57 (2 H, m); 0.97–1.12 (1 H, m); 1.24–1.40 (3 H, m); 1.60–1.70 (3 H, m); 1.80 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.88 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.04 (6 H, s); 2.07–2.22 (4 H, m); 3.06 and 3.18 (2 H, 2 s); 3.46 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 3.54 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.36; 4.42; 30.4; 30.5; 31.1; 34.2; 38.1; 39.4; 39.8; 40.3; 42.3; 44.2; 45.3; 58.0; 60.6; 126.7; 127.4; 127.5; 127.7; 171.4.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+ = 341.3$, $R_t = 2.8$ 分鐘

【0362】 **實例417：**

【0363】 步驟1：[4-二甲基氨基-4-(5-氟噻吩-2-基)亞環己基]-乙酸乙酯 ([4-Dimethylamino-4-(5-fluorothiophen-2-yl)-cyclohexylidene]-acetic acid ethyl ester)

【0364】 將叔丁醇鉀(Potassium tert-butanolate)(1.21克，10.8毫莫耳)加入溶於15毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之膦醯基乙酸三乙酯(phosphonoacetic acid triethyl ester)(2.73克，2.42毫升，12.2毫莫耳)溶液，將混合物在50°C下攪拌1小時然後冷卻至室溫。接著將溶於20毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之4-(二甲基氨基)-4-(5-氟噻吩-2-基)環己酮(4-(dimethylamino)-4-(5-fluorothiophen-2-yl) cyclohexanone)(1.85克，7.66毫莫耳)溶液加入該混合物，在室溫下攪拌20小時，然後倒入冰水(30克)。將懸浮液用乙醚(diethyl ether)(4×20毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。將甲苯反覆加入到殘餘物中，再將環己烷(cyclohexane)反覆加入，然後分別將混合物在真空濃縮。將殘餘物(2.42g克)溶於乙酸乙酯(30毫升)並用10%甲酸水溶液(5×30毫升)萃取。再將合併之酸性水相用4N氫氧化鈉溶液鹼化並用二氯甲烷(5×30毫升)萃取。最後將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：2.0 克(84%)，微黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.27 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.90–2.08 (2 H, m); 2.09–2.28 (4 H, m); 2.17 (6 H, s); 2.82–2.96 (1 H, m); 3.00–3.15 (1 H, m); 4.14 (2 H, q, J = 7.1 Hz); 5.62 (1 H, s); 6.38 (1 H, dd, J = 3.9 and 1.6 Hz); 6.47 (1 H, t, J = 3.5 Hz).

【0365】 步驟2：[4-二甲基氨基-4-(5-氟噻吩-2-基)-1-硝基甲基環己基]-乙酸乙酯([4-Dimethylamino-4-(5-fluorothiophen-2-yl)-1-nitromethylcyclohexyl]-acetic acid ethyl ester)

【0366】 將四正丁基氟化銨三水合物(Tetra-n-butylammonium fluoride trihydrate)(555毫克，1.8毫莫耳)和硝甲烷(nitromethane)(5.40克，4.79毫升，88毫莫耳)加入溶於四氫呋喃(30毫升)之[4-二甲基氨基-4-(5-氟噻吩-2-基)亞環己基]-乙酸乙酯([4-Dimethylamino-4-(5-fluorothiophen-2-yl)-cyclohexylidene]-acetic acid ethyl ester)(500毫克，1.6毫莫耳)溶液，並將混合物在70°C攪拌3小時，然後在45°C 18小時。將反應溶液在真空濃縮，並用環己烷/乙酸乙酯(2:1→1:1)將殘餘物(1.31克)經在球形矽膠之快速色層分離法(flash chromatography on spherical silica gel)(PuriFlash PF-50SIHP，50微米，100克，20×4.0釐米)純化。獲得之目標化合物爲一非鏡像異構物混合物(約1：1比率)。

產量：415 毫克(70%)，爲淺黃色黏稠油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24 and 1.26 (3 H, 2 t, J = 7.1 Hz); 1.46–1.53 (2 H, m); 1.77–1.86 (2 H, m); 1.93–2.01 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.48 (1 H, s); 2.60 (1 H, s); 4.12 and 4.16 (2 H, 2 q, J = 7.2 Hz); 4.64 (1 H, s); 4.76 (1 H, s); 6.38–6.43 (2 H, m).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 373.32 (55 %) and $[MH–NHMe_2]^+$ = 328.2 (100 %), R_t = 2.7 and 2.9 分鐘

【0367】 步驟3：8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0368】 將溶於10毫升乙醇之[4-二甲基氨基-4-(5-氟噻吩-2-基)-1-硝基甲基環己基]-乙酸乙酯 S

([4-Dimethylamino-4-(5-fluorothiophen-2-yl)-1-nitromethylcyclohexyl]-acetic acid ethyl ester)(415毫克，1.1毫莫耳)溶液加入鐵粉(307毫克，5.5毫莫耳)、氯化銨(ammonium chloride)(1.42克，28毫莫耳)及水(1.1毫升)之混合物中，並將該混合物在80°C下攪拌4小時。接著將反應混合物過濾，殘餘物用乙醇洗滌。將此乙醇溶液用5%碳酸氫鈉溶液調整成鹼性並在真空除去乙醇。然後將水相用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(20毫升)洗滌，並通過相分離紙過濾，再將濾液在真空濃縮。將粗產物(306毫克)完全環化。

【0369】 步驟4：8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0370】 將叔丁醇鉀(Potassium tert-butylate)(419毫克，3.7毫莫耳)加入溶於無水四氫呋喃(40毫升)之步驟3(900毫克，3.0毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌18小時過夜。將飽和氯化銨溶液(5毫升)加入到反應溶液中，然後將混合物在真空濃縮。將水(50毫升)加入到殘餘物，並用二氯甲烷(4×30毫升)萃取該水溶液，將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(30毫升)洗滌，並通過相分離紙過濾，再將濾液在真空濃縮。

產量：662毫克(66%)，淺黃色，粘稠泡沫

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.47–1.54 (2 H, m); 1.75–1.83 (2 H, m); 1.90–2.00 (4 H, m); 2.116 (3 H, s); 2.119 (3 H, s); 2.14 (1 H, s); 2.25 (1 H, s); 3.10 (1 H, s); 3.22 (1 H, s); 5.55 (1 H, br s); 6.38–6.40 (1 H, m); 6.42–6.44 (1 H, m).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 297.3 (60 %) and $[MH–NHMe_2]^+$ = 252.2 (100 %), R_t = 1.8 分鐘

此係一比率約1:1之非鏡像異構物混合物。

【0371】 步驟5：8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-氧代-2-氮螺環

[4.5] 癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(極性與非極性非鏡像異構物)

【0372】 將二叔丁基二碳酸酯(di-tert-butyl dicarbonate)(528毫克，2.4毫莫耳)及4-二甲基氨基吡啶(4-dimethylaminopyridine)(25毫克，0.2毫莫耳)加入溶於無水四氫呋喃(25毫升)及無水乙腈(acetonitrile)(25毫升)混合物之8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(660毫克，粗產物，最多2.2毫莫耳)溶液，並將反應混合物在50°C下攪拌18小時。再將反應溶液在真空濃縮，並用含1%甲醇之乙酸乙酯將非鏡像異構物混合物(890毫克)經在球形矽膠之快速色層分離法(flash chromatography on spherical silica gel)(PuriFlash PF-50SIHP，50微米，38克，20×2.5釐米)分離。

非極性非鏡像異構物

產量：447 毫克(51%)，爲淺黃固體

熔點：130-132 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.53 (9 H, s); 1.75–1.81 (2 H, m); 1.89–2.02 (4 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 3.56 (2 H, s); 6.39 (1 H, dd, J = 1.6 and 4.1 Hz); 6.42–6.43 (1 H, m).

極性非鏡像異構物

產量：337 毫克(41%)，爲淺黃固體

熔點：152-155 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.46–1.51 (2 H, m, overlapped); 1.51 (9 H, s); 1.71–1.77 (2 H, m); 1.88–2.03 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.43 (2 H, s); 3.45 (2 H, s); 6.39 (1 H, dd, J = 1.5 and 4.1 Hz); 6.42–6.44 (1 H, m).

【0373】 步驟6：8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮 (8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decan-3-one) (非極性非鏡像異構物)

【0374】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(2.5毫升，25% v/v)加入溶於無水二氯甲烷(10毫升)之8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯 (8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(非極性系列，430毫克，1.1毫莫耳)溶液，接著將混合物在室溫下攪拌1小時。將反應溶液在真空濃縮，再將殘餘物用二氯甲烷(50毫升)溶解，用1M碳酸鉀溶液(3×30毫升)及飽和氯化鈉溶液(30毫升)洗滌溶液，並通過相分離紙過濾，再將濾液在真空濃縮。

非極性非鏡像異構物

產量：248 毫克(77%)，爲淺粉紅色固體

熔點：198-204 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.48–1.54 (2 H, m); 1.76–1.83 (2 H, m); 1.91–1.97 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.14 (2 H, s); 3.22 (2 H, s); 5.70 (1 H, br s); 6.39 (1 H, dd, J = 1.7 and 4.0 Hz); 6.42–6.44 (1 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.0; 32.1; 32.4; 38.0; 38.9; 43.0; 52.5; 59.5; 106.3; 106.4; 121.1; 162.5; 165.4; 177.2.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$= 297.2 (72 %) and $[MH–NHMe_2]^+$ = 252.2 (100 %), R_t = 1.7 分鐘

【0375】 步驟7：1-[8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基-3-甲基-1-丁酮 (1-[8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-m

ethoxy-3-methylbutan-1-one)(實例549，非極性非鏡像異構物)

【0376】 將在無水二甲基亞砜(dimethylsulfoxide)(5毫升)之真空乾燥粉末氫氧化鈉(70毫克，1.8毫莫耳)懸浮液在室溫攪拌20分鐘。將溶於無水二甲基亞砜(5毫升)之8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物，130毫克，0.44毫莫耳)溶液及溶於二甲基亞砜(5毫升)之3-甲氧基-3-甲基-1-丁基甲苯磺酸酯(3-methoxy-3-methylbut-1-yl tosylate)(144毫克，0.53毫莫耳)溶液加入，並將該混合物在80°C攪拌4小時。之後將水(50毫升)加入反應溶液，將該混合物用乙酸乙酯(4×20毫升)萃取。將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(20毫升)洗滌，並通過相分離紙過濾，再將濾液在真空濃縮。將甲苯(toluene)及二氯甲烷(每種3×10毫升)連續數次加入殘餘物，而且將混合物分別再次在60°C在真空濃縮以完全除去二甲基亞砜。用乙酸乙脂/甲醇(9：1)將粗產物(154毫克)經在球形矽膠之快速色層分離法(flash chromatography on spherical silica gel)(PuriFlash PF-50SIHP，50微米，5克，15×0.9釐米)純化。

實例417(非極性非鏡像異構物)

產量：116 毫克(67%)，爲白色固體

熔點：93 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18 (6 H, m); 1.43–1.49 (2 H, m); 1.64–1.68 (2 H, m); 1.71–1.77 (2 H, m); 1.91–1.97 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 3.19 (3 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.30–3.34 (2 H, m); 6.39 (1 H, dd, J = 1.7 and 3.9 Hz); 6.41–6.43 (1 H, m).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.9; 32.2; 32.6; 35.5; 36.8; 38.0; 38.3; 44.4; 49.2; 59.5; 73.6; 106.3; 106.4; 121.1; 162.5; 165.4; 173.3.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 397.3 (100 %) and $[MH–NHMe_2]^+$ = 352.3 (35 %), R_t = 2.6 分鐘.

【0377】 **實例424：**

【0378】 步驟1 ： 8-環戊-1-烯基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-1-酮(8-Cyclopent-1-enyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-one)

【0379】 將環戊烯基甲基溴化鎂(cyclopentenylmethylmagnesium bromide)(最多17毫莫耳)溶液逐滴加入溶於20毫升無水四氫呋喃之8-二甲基氨基-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(8-(Dimethylamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(958毫克，4.32毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌1小時。接著將混合物加熱至60°C然後在此溫度攪拌1小時。將飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液(25毫升)及水(20毫升)加入該懸浮液並同時用冰冷卻。相被分離後將水相用乙酸乙酯(2×30毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後用二氯甲烷/甲醇(9 ： 1)及1%氨水(25%在水中)將殘餘物(900毫克)經快速色層分離法(flash chromatography)(85克，4×20釐米)純化。

產量：527 毫克(46%)，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18–1.26 (2 H, m); 1.31–1.41 (2 H, m); 1.75–1.85 (2 H, m); 1.97 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.01–2.10 (2 H, m); 2.11–2.20 (2 H, m); 2.18 (6 H, s); 2.22–2.36 (4 H, m); 3.25–3.30 (2 H, m); 5.44 (1 H, m); 6.38 (1 H, br s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 23.6; 28.2; 29.1; 31.9; 32.9; 34.0; 38.3; 38.6; 38.8; 43.2; 56.9; 125.8; 146.0; 183.2.

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 263.4, R_t = 2.3 分鐘

【0380】 步驟2 ： 8-環戊基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-1-酮(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-one)

【0381】 將5%活性氧化鋁負載銠(5 % rhodium on activated aluminium oxide)(960毫克，0./47毫莫耳)加入溶於無水甲醇(20ml)之8-環戊-1-烯基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-1-酮(8-cyclopent-1-enyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-one)(2.5克，9.5毫莫耳)溶液。在2 bar之氫氣壓力下，將混合物攪拌3小時。再將甲醇(20ml)加入混合物，並在2 bar之氫氣壓力下，將混合物攪拌另外2小時。由於反應尚未完全，將反應混合物用甲醇(110毫升)稀釋，將5%活性氧化鋁負載銠(1.92克，0.95毫莫耳)再加入，在4 bar之氫氣壓力下進行反應20小時。將懸浮液通過矽藻土過濾，用甲醇洗滌殘餘物，並在真空濃縮濾液。將殘餘物在乙酸乙酯及10%檸檬酸(citric acid)溶液(每種40毫升)之間分配。將有機相用10%檸檬酸溶液(3×80毫升)洗滌。將合併之酸性水相用4M氫氧化鈉溶液鹼化並用二氯甲烷(4×50毫升)萃取。將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。 再用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(25%在水中)將粗產物(202毫克)經快速色層分離法(85克，20×4.0釐米)純化。

產量：757 毫克(30%)，爲白色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.14 (2 H, dd, J = 11.8 and 1.2 Hz); 1.20–1.34 (4 H, m); 1.40–1.63 (6 H, m); 1.73 (2 H, dd, J = 14.9 and 2.8 Hz); 1.98–2.14 (5 H, m); 2.28 (6 H, s); 3.29–3.30 (2 H, m); 6.20 (1 H, s).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 26.5; 27.3; 28.3; 31.9; 37.9; 38.9; 44.2; 44.4; 57.4; 183.4.

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 265.4.4, Rt = 2.2 分鐘

【0382】 步驟3 ： 8-環戊基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decane)

【0383】 將溶於無水四氫呋喃(30毫升)之8-環戊基-8-二甲基氨基-2-

氮螺環[4.5]癸烷-1-酮(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-one)(758毫克，2.8毫莫耳)溶液逐滴加入在無水四氫呋喃(10毫升)之氫化鋁鋰懸浮液(542毫克，14.3毫莫耳)並同時用冰冷卻。將懸浮液在50°C攪拌4小時。將水(560微升)，1M氫氧化鈉溶液(1.1毫升)及再次用水(1.1毫升)加入到該混合物中，並同時用冰冷卻。將懸浮液在室溫下攪拌1小時，然後通過硫酸鈉過濾。將殘餘物用四氫呋喃洗滌，再將濾液在真空濃縮。

產量：689 毫克(96%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.11–1.20 (2 H, m); 1.22–1.36 (4 H, m); 1.40–1.70 (12 H, m); 1.98 (1 H, br s); 2.05 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.61 (2 H, s); 2.93 (2 H, t, J = 7.0 Hz).

LC-MS: $[M+H]^+$: m/z = 251.4, R_t = 0.3 分鐘

【0384】 **實例425：**

【0385】 步驟1：8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-4-one)

【0386】 於氬氣之下，將在75毫升無水四氫呋喃之8-(二甲基氨基)-1-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(8-(dimethylamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(1.76克，7.9毫莫耳)懸浮液，緩慢逐滴加入在四氫呋喃之0.5M 5-氯-2-噻吩基溴化镁(5-chloro-2-thienylmagnesium bromide)(5.29克，48毫升，23.9毫莫耳)懸浮液後，形成澄清溶液。接著將該溶液在50°C下攪拌過夜。在加入100毫升飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液後，將四氫呋喃在真空除去。得到之水溶液用二氯甲烷(3×50毫升)萃取，並將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌，用硫酸鈉乾燥及在真空濃縮。然後用乙酸乙酯/甲醇(97：3)將粗產物

(2.45克)經快速色層分離法(flash chromatography)(100克，20×4.0釐米)純化。

產量：1.47 克(59%)，爲黃色固體

熔點：198-201°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.28–1.34 (2 H, m); 1.61–1.68 (2 H, m); 2.01 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.12 (6 H, s); 2.17 (2 H, dt, J = 13.1 and 3.1 Hz), 2.32–2.40 (2 H, m); 3.28–3.32 (2 H, m); 5.90 (1 H, br s); 6.60 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.83 (1 H, d, J = 3.8 Hz).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.9; 31.5; 32.7; 37.9; 38.7; 43.1; 58.9; 123.1; 125.2, 127.4; 144.4; 182.4.

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 268.2, R_t = 2.6 分鐘

【0387】 步驟2：[8-(5-氯-2-噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸-8-基]-二甲基胺([8-(5-Chloro-2-thiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl]-dimethylamine) (實例425)

【0388】 將溶於四氫呋喃之2M硼-二甲基硫複合物(boron-dimethyl sulfide complex)(6.42毫升，12.8毫莫耳)溶液加入溶於無水四氫呋喃(150毫升)之8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(5-chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-4-one)(1.34克，4.3毫莫耳)溶液，並將混合物在回流下攪拌4小時，及在50°C攪拌過夜。由於反應尚未完全，再次加入等量之2M硼-二甲基硫複合物，並將該混合物在回流下攪拌另外6小時，及在室溫下攪拌過週末。將水(100毫升)加入到該反應溶液，並將混合物在真空濃縮。將甲苯，甲醇和二氯甲烷(每種3×30毫升)連續加入殘餘物，然後將混合物再次在真空濃縮。將粗產物進一步反應而無需純化。

產量：1.95 克(151%)，爲黏稠黃色油

^{1}H-NMR 圖譜顯示所有預期之信號。

LC-MS: m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 254.3, R_t = 2.7 分鐘

該產品含量最多爲 66%。

【0389】 **實例426：**

【0390】 步驟1 ： 8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯 (8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)

【0391】 在氬氣下，-78°C，在一徹底加熱過之裝置，將溶於已烷(hexane)之2.5M正丁基鋰(n-butyllithium)(2.2毫升，5.5毫莫耳)溶液逐滴加入溶於無水四氫呋喃(100毫升)之8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-羧酸叔丁基酯 (8-dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decane-3-carboxylic acid tert-butyl ester)(實例79)(1.55克，4.3毫莫耳)溶液，並將混合物在此溫度下攪拌30分鐘。溶液變爲黃色。將溶於無水四氫呋喃(50毫升)之N-苯磺醯基-N-氟苯磺醯胺(N-benzenesulfonyl-N-fluorobenzenesulfonamide)溶液(1.74克，5.5毫莫耳)逐滴加入，然後將混合物慢慢加熱至室溫，並另外在此溫度下攪拌18小時。該溶液變成紅色。在加入飽和氯化銨溶液(50毫升)之後，將四氫呋喃在真空除去。得到之水溶液用二氯甲烷(3×30毫升)萃取，並將合併之有機相用飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌，用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。用乙酸乙酯/異丙醇(99 ： 1)將粗產物(2.50克)經在球形矽膠之快速色層分離法(PharmPrep 60CC，40-63微米，100克，20×4.0釐米)純化。

產量：因爲得到不同純度之不同混合部分，故不能決定產量。爲橙色粘稠油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.42 (2 H, m); 1.46 (9 H, s); 1.57–1.66 (4 H, m); 1.78–1.97 (4 H, m); 2.11 (2 H, s); 2.13 (4 H, s); 3.18 (0.7 H, s); 3.22 (1.3 H, s); 3.32 (0.7 H, t, J = 7.1 Hz); 3.37 (1.3 H, t, J = 7.1 Hz); 6.35–6.40 (1 H, m); 6.42 (1 H, t, J = 3.5 Hz).

^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 28.6; 31.3; 32.1; 32.9; 36.6; 37.0; 38.1; 40.7; 41.5, 44.0; 44.4; 55.6, 60.2; 79.1; 106.3; 121.3; 154.8; 162.5; 165.4.

由於醯胺(amide)結構(旋轉異構體)(rotamers)，某些 C 信號增加了一倍。由於這個原因，沒有測定 C-F 偶合常數(coupling constants)。

LC-MS: m/z: $[MH–NHMe_2]^+$ = 383.4, R_t = 3.3 分鐘

【0392】 步驟2：[8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸-8-基]-二甲基胺([8-(5-Fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl]-dimethylamine)(實例426)

【0393】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(15毫升)加入溶於無水二氯甲烷(60毫升)之8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(1.35克，最多3.5毫莫耳，稍微不純)溶液，並將混合物在室溫下攪拌1小時。將反應溶液在真空濃縮，再將二氯甲烷(50毫升)加至殘餘物，用飽和碳酸氫鉀(potassium bicarbonate)溶液(3×30毫升)及飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌得到之溶液，再用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。將粗產物進一步反應而無需純化。

產量：738 毫克(粗產物)，爲橘色黏稠油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43 (2 H, ddd, J = 13.1, 8.1 and 4.9 Hz); 1.61 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 1.68–1.74 (2 H, m); 1.86–1.99 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.88 (2 H, s); 3.09 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 5.02 (1 H, br. s); 6.38 (1 H, dd, J = 4.0 and 1.7 Hz); 6.42 (1 H, dd, J = 4.0 and 3.1 Hz).

【0394】 **實例427：**

【0395】 步驟1：2-[4-(氮雜環丁烷-1-基)-4-(2-噻吩基)亞環己基]-乙酸乙酯(2-[4-(Azetidin-1-yl)-4-(2-thienyl)cyclohexylidene]-acetic acid ethyl ester)

【0396】 於氬氣下，將叔丁醇鉀(Potassium *tert*-butylate)(2.82克，25.1毫莫耳)加入溶於30毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之膦醯基乙酸三乙酯(phosphonoacetic acid triethyl ester)(5.60克，4.8毫升，25.1毫莫耳)溶液，並在室溫下攪拌該混合物10分鐘。將溶於60毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之4-(氮雜環丁烷-1-基)-4-(噻吩-2-基)環己酮(4-(azetidin-1-yl)-4-(thiophen-2-yl)cyclohexanone)(3.96克，16.8毫莫耳)溶液加入該混合物之後，在室溫下攪拌1小時，然後倒入冰水(80克)。接著將水性懸浮液用乙醚(diethyl ether)(4×40毫升)萃取。再將合併之有機萃取物用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：4.79 克(93%)，爲棕色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.76–1.85 (m, 2H); 1.87–2.02 (m, 4H); 2.12–2.20 (m, 1H); 2.44–2.57 (m, 1H); 2.89–3.05 (m, 2H); 3.11 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 4.13 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 5.61 (br s, 1H); 6.89 (d, 1H, J = 3.5 Hz); 7.08 (dd, 1H, J = 5.1, 1.5 Hz); 7.25–7.28 (m, 1H, 被 $CDCL_3$ 信號重疊).

【0397】 步驟 2：2- [4-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(硝基甲基)-4-(2-噻吩基)環己基]- 乙酸乙酯 (2-[4-(Azetidin-1-yl)-1-(nitromethyl)-4-(2-thienyl) cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester)

【0398】 將硝甲烷(Nitromethane)(1.24克，1.09毫升，20.3毫莫耳)加入溶於150毫升四氫呋喃之2- [4-(氮雜環丁烷-1-基)-4-(2-噻吩基)亞環己基]-乙酸乙酯(2-[4-(Azetidin-1-yl)-4-(2-thienyl)cyclohexylidene]-acetic acid ethyl ester)(4.79 克，15.7 毫莫耳)及四正丁基氟化銨三水合物

(tetra-*n*-butylammonium fluoride trihydrate)(5.43克，17.2毫莫耳)混合物，接著在70°C攪拌該混合物6小時及在45°C攪拌18小時。然後將反應混合物在真空濃縮， 並用乙酸乙酯/環己烷(cyclohexane)(9：1)將粗產物(12.0克)經快速色層分離法(flash chromatography)(200克，20×5.7釐米)純化。

產量：4.18 克(74%)，微黃色油。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 1.10–1.24 (m, 3H); 1.37–1.47 (m, 2H); 1.63–1.86 (m, 8H); 2.42 and 2.46 (2 s, 2H); 2.92–2.99 (m, 4H); 3.98–4.05 (m, 2H); 4.68 and 4.69 (2 s, 2H); 6.96 (dt, 1H, J = 3.5, 1.1 Hz); 7.09–7.12 (m, 1H); 7.47 (dd, 1H, J = 5.1, 1.0 Hz).

此係一大約比率2：3之非鏡像異構物混合物。

【0399】 步驟 3：8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-(2-噻吩基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮(8-(Azetidin-1-yl)-8-(2-thienyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)

【0400】 將溶於100毫升乙醇之2-[4-(氮雜環丁烷-1-基)-1-(硝基甲基)-4-(2-噻吩基)環己基]-乙酸乙酯(2-[4-(azetidin-1-yl)-1-(nitromethyl)-4-(2-thienyl)cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester)(3.90克，10.7毫莫耳)溶液加入鐵粉(2.84克，53毫莫耳)、氯化銨(ammonium chloride)(14.2克，265毫莫耳)及水(10毫升)之混合物中，並將該混合物在80°C下攪拌4小時。接著將混合物過濾，殘餘物用乙醇洗滌。濾液用5%碳酸氫鈉溶液(8毫升)調整成鹼性並在真空濃縮。接著用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(在水中25%)將粗產物(6.30克)經快速色層分離法(flash chromatography)(200克，20×5.7釐米)純化。最後再將分離出之極性與非極性非鏡像異構物混合物用二氯甲烷/異丙醇(isopropanol)(9：1)及1%氨水(在水中25%)，在8-10 bar下，經在PuriFlash卡套(PF-15SIHP，40克，15微米)及2 PuriFlash卡套(PF-15SIHP，120克，15微米)之中壓色層分離法純化。

非極性非鏡像異構物

產量：504 毫克(16%)，爲白色固體

熔點：180-183°C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.31–1.40 (m, 2H); 1.63–1.77 (m, 8H); 2.02 (s, 2H); 2.93 (s, 2H); 2.96 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 6.95 (d, 1H, J = 3.5 Hz); 7.10 (dd, 1H, J = 8.6, 3.5 Hz); 7.41 (br s, 1H); 7.46 (d, 1H, J = 5.1 Hz).

極性非鏡像異構物

產量：772 毫克(25%)，爲白色固體。

熔點：170-172°C。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.30–1.40 (m, 2H); 1.62–1.82 (m, 8H); 1.93 (s, 2H); 2.96 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 3.03 (s, 2H); 6.95 (dd, 1H, J = 3.5 Hz, 1.1 Hz); 7.10 (dd, 1H, J = 5.1, 3.5 Hz); 7.45 (br s, 1H); 7.46 (dd, 2H, J = 5.1 Hz, 1.0 Hz).

【0401】 步驟4：8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-(2-噻吩基)-3-氮螺環[4.5]癸烷 (8-(Azetidin-1-yl)-8-(2-thienyl)-3-azaspiro[4.5]decane)(極性非鏡像異構物)(實例427)

【0402】 在氬氣下，0°C，將溶於無水四氫呋喃(50毫升)之8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-(2-噻吩基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮 (8-(Azetidin-1-yl)-8-(2-thienyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(極性非鏡像異構物)(765毫克，2.63毫莫耳)溶液逐滴加入在無水四氫呋喃(20毫升)之氫化鋁鋰懸浮液(500毫克，13.1毫莫耳)。然後將混合物在60°C攪拌過夜。在將水(500微升)，1N氫氧化鈉溶液(1.3毫升)及再次水(1.3毫升)加入後，將該混合物在室溫下攪拌1小時，然後通過海沙過濾。將濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：696 毫克(96%)，爲無色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35 (ddd, 2H, J = 13.1, 9.4, 3.7 Hz); 1.40–1.46 (m, 3H),

1.60–1.90 (m, 8H); 2.75 (s, 2H); 2.89 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 3.07 (t, 4H, J = 7.0 Hz); 6.88 (dd, 1H, J = 3.5, 1.1 Hz); 7.09 (dd, 1H, J = 5.1, 3.5 Hz); 7.27 (dd, 1H, J = 5.1, 1.1 Hz).

【0403】 **實例428：**

【0404】 8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-(2-噻吩基)-3-氮螺環[4.5]癸烷(8-(Azetidin-1-yl)-8-(2-thienyl)-3-azaspiro[4.5]decane)(非極性非鏡像異構物)(實例428)

【0405】 在氬氣下，0°C，將溶於無水四氫呋喃(50毫升)之8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-(2-噻吩基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮(8-(Azetidin-1-yl)-8-(2-thienyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(非極性非鏡像異構物)(504毫克，1.73毫莫耳)溶液逐滴加入在無水四氫呋喃(20毫升)之氫化鋁鋰懸浮液(330毫克，8.65毫莫耳)。然後將混合物在60°C攪拌過夜。在將水(300微升)，1N氫氧化鈉溶液(800微升)及再次水(800微升)加入後，將該混合物在室溫下攪拌1小時，然後通過海沙過濾。將濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：414 毫克(87%)，爲油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35 (ddd, 2H, J = 13.4, 9.9, 3.7 Hz); 1.56–1.64 (m, 3H); 1.70–1.93 (m, 8H); 2.55 (s, 2H); 2.94 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 3.08 (t, 4H, J = 7.1 Hz); 6.87 (dd, 1H, J = 3.5, 1.1 Hz); 7.08 (dd, 1H, J = 5.1, 3.5 Hz); 7.27 (dd, 1H, J = 5.1, 1.1 Hz).

【0406】 **實例429：**

【0407】 步驟1：(4-氮雜環丁烷-1-基-4-苯基亞環己基)乙酸乙基酯((4-Azetidin-1-yl-4-phenylcyclohexylidene)acetic acid ethyl ester)

【0408】 於氬氣下，將叔丁醇鉀(Potassium *tert*-butylate)(3.52克，31.4

毫莫耳)加入溶於30毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之膦醯基乙酸三乙酯(phosphonoacetic acid triethyl ester)(7.03克，6.2.毫升，31.4毫莫耳)溶液，並在室溫下攪拌該混合物10分鐘。將溶於60毫升無水N，N-二甲基甲醯胺(*N,N*-dimethylformamide)之4-(氮雜環丁烷-1-基)-4-苯基環己酮(4-(azetidin-1-yl)-4-phenylcyclohexanone)(4.81克，21毫莫耳)溶液加入該混合物之後，在室溫下攪拌1小時，然後倒入冰水(80克)。接著將水性懸浮液用乙醚(diethyl ether)(4×40毫升)萃取。再將合併之有機萃取物用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：6.30 克(100%)，微黃色油

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 1.18 (t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.65 (quin, 2H, J = 7.0 Hz); 1.75–1.90 (m, 2H); 1.96–2.10 (m, 3H); 2.73–2.82 (m, 2H); 2.88–2.96 (m, 1H); 2.90 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 4.05 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 5.62 (s, 1H); 7.23–7.45 (m, 5H).

【0409】 步驟2：(4-氮雜環丁烷-1-基-1-硝基甲基-4-苯基環己基)乙酸乙基酯((4-Azetidin-1-yl-1-nitromethyl-4-phenylcyclohexyl)acetic acid ethyl ester)

【0410】 將硝甲烷(Nitromethane)(1.65克，1.45毫升，27.1毫莫耳)加入溶於150毫升四氫呋喃之(4-氮雜環丁烷-1-基-4-苯基亞環己基)乙酸乙基酯((4-Azetidin-1-yl-4-phenylcyclohexylidene)acetic acid ethyl ester)

(6.30 克，21 毫莫耳)及四正丁基氟化銨三水合物(tetra-*n*-butylammonium fluoride trihydrate)(7.26 克，23 毫莫耳)混合物，接著在 70°C 攪拌該混合物 6 小時及在 45°C 攪拌 18 小時。由於反應未完全，將四正丁基氟化銨三水合物(2.42 克，7.6 毫莫耳)和硝甲烷(550 毫克，483 微升，9 毫莫耳)再次加入，並將混合物在 70°C 另外攪拌 5 小時及在 45°C 攪拌 18 小時。然後將反應混合物在真空濃縮，並用乙酸乙酯/甲醇(95：5)將殘餘物(17.0 克)經快速色層

分離法(flash chromatography)(200 克，20×5.7 釐米)純化。

產量：4.92 克(65%)，爲棕色油。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 1.10 and 1.18 (2 t, 3H, J = 7.1 Hz); 1.30–1.42 (m, 2H); 1.62 (t, 2H, J = 6.8 Hz); 1.70–1.80 (m, 4H); 1.85–1.95 (m, 2H); 2.36 (s, 1H); 2.84 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 3.95–4.08 (m, 2H); 4.63 and 4.73 (m, 2H); 7.26–7.45 (m, 5H).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 361.4, R_t = 2.6 and 2.7 分鐘

顯現一比率爲 4：3 之非鏡像異構物混合物。

【0411】 步驟3： 8-氮雜環丁烷-1-基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Azetidin-1-yl-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0412】 將溶於130毫升乙醇之(4-氮雜環丁烷-1-基-1-硝基甲基-4-苯基環己基)乙酸乙基酯((4-Azetidin-1-yl-1-nitromethyl-4-phenylcyclohexyl)acetic acid ethyl ester) (4.92克，13.5毫莫耳)溶液加入鐵粉(3.58克，67毫莫耳)、氯化銨(ammonium chloride)(17.9克，334毫莫耳)及水(13毫升)之混合物中，並將該混合物在80°C下攪拌4小時及65°C下攪拌過夜。接著將混合物過濾，過濾器上之殘餘物用乙醇洗滌。濾液用5%碳酸氫鈉溶液(8毫升)調整成鹼性並在真空濃縮。接著用二氯甲烷/甲醇(95：5)及1%氨水(在水中25%)將殘餘物(10克)經快速色層分離法(flash chromatography)(400克，20×7.5釐米)純化。最後再將分離出之極性與非極性非鏡像異構物混合物(1.80克)，用PharmPrep(40-63微米，200克，20×5.7釐米)經在兩管柱之快速色層分離法純化。由此得到之混合部分(670毫克)，分別用二氯甲烷/乙醇(95:5)和1%氨水(在水中25%)經一個PuriFlash卡套(PF-15SIHP，200克，15微米)純化。

非極性非鏡像異構物

產量：719 毫克(19%)，爲白色固體

熔點：180-187 °C

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.21–1.31 (m, 2H); 1.56–1.84 (m, 8H); 2.06 (s, 2H); 2.85 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 2.88 (s, 2H); 7.22–7.46 (m, 6H).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 285.4, R_t = 1.9 分鐘

極性非鏡像異構物

產量：907 毫克(24%)，爲白色固體。

熔點：150-155°C。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.20–1.33 (m, 2H); 1.58–1.87 (m, 8H); 1.88 (s, 2H); 2.84 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 3.07 (s, 2H); 7.25–7.49 (m, 6H).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 285.4, R_t = 1.8 分鐘

【0413】 步驟4 ： 8-氮雜環丁烷-1-基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷(8-Azetidin-1-yl-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decane)(極性非鏡像異構物)(實例429)

【0414】 在氬氣下，0°C，將溶於無水四氫呋喃(80毫升)之8-氮雜環丁烷-1-基-8-苯基)-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-azetidin-1-yl-8-phenyl)-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(極性非鏡像異構物)(892毫克，3.14毫莫耳)溶液逐滴加入在無水四氫呋喃(20毫升)之氫化鋁鋰懸浮液(599毫克，15.7毫莫耳)。然後將混合物在60°C攪拌過夜。在將水(500微升)，1N氫氧化鈉溶液(1.3毫升)及再次水(1.3毫升)加入後，將該混合物在室溫下攪拌1小時，然後通過海沙過濾。將濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：830 毫克(98%)，爲無色油

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 1.12–1.22 (m, 2H); 1.23–1.30 (m, 2H); 1.52–1.66 (m, 4H); 1.70–1.81 (m, 3H); 2.53 (s, 2H); 2.70 (t, 2H, J = 7.1 Hz); 2.82 (t, 4H, J = 6.8 Hz);

3.34–3.42 (m, 2H); 7.24–7.34 (m, 3H); 7.37–7.43 (m, 2H).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+ = 271.4$, $R_t = 0.4$ 分鐘

【0415】 **實例430：**

【0416】 8-氮雜環丁烷-1-基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷(8-Azetidin-1-yl-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decane)(非極性非鏡像異構物)

【0417】 在氬氣下，0°C，將溶於無水四氫呋喃(100毫升)之8-氮雜環丁烷-1-基-8-苯基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮(8-azetidin-1-yl-8-phenyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)(非極性非鏡像異構物)(701毫克，2.46毫莫耳)溶液逐滴加入在無水四氫呋喃(20毫升)之氫化鋁鋰懸浮液(470毫克，12.3毫莫耳)。然後將混合物在60°C攪拌過夜。在將水(500微升)，1N氫氧化鈉溶液(1.3毫升)及再次水(1.3毫升)加入後，將該混合物在室溫下攪拌1小時，然後通過海沙過濾。將濾液用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。產量：663 毫克(95%)，爲無色油

^{1}H-NMR(DMSO-d_6): 1.10–1.20 (m, 2H); 1.48 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 1.50–1.66 (m, 4H); 1.70–1.80 (m, 3H); 2.34 (s, 2H); 2.74 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 2.84 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 3.20–3.40 (m, 2H); 7.23–7.34 (m, 3H); 7.36–7.42 (m, 2H).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+ = 271.4$, $R_t = 0.2$ 分鐘

【0418】 **實例431：**

【0419】 8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(極性非鏡像異構物)

【0420】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(5毫升)加入溶於無水二氯甲烷(50毫升)之8-二甲基氨基-3-氧代-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-dimethylamino-3-oxo-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(極性非鏡像異構物)(1.28克，3.43毫莫耳)溶液，並將混合物

在室溫下攪拌3小時。將反應混合物在真空濃縮，並將殘餘物用二氯甲烷(50毫升)溶解，再用飽和碳酸氫鈉(sodium bicarbonate)溶液(3×20毫升)洗滌該溶液。最後將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：875 毫克(94%)，爲白色固體

熔點：220-222 °C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.44 (2 H, m); 1.72–1.81 (2 H, m); 1.86–2.02 (2 H, br s); 2.04 (6 H, s); 2.16–2.29 (2 H, m); 2.30 (2 H, s); 3.01 (2 H, s); 5.60 (1 H, s); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m).

【0421】 **實例432及433：**

【0422】 步驟1 ： 8-丁基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Butyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)

【0423】 於氬氣，0°C之下，將在140毫升無水四氫呋喃之8-(二甲基氨基)-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-甲腈(8-(dimethylamino)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-8-carbonitrile)(2.21克，10毫莫耳) 懸浮液逐滴加入到溶於無水四氫呋喃(20毫升，40毫莫耳)之2M正丁基氯化鎂(*n*-butylmagnesium chloride)溶液。並將混合物在室溫下攪拌 20小時，再將飽和氯化銨(ammonium chloride)溶液(50毫升)加入到該溶液。相被分離後將水相用二氯甲烷(3×20毫升)萃取。再將合併之有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。然後將粗產物(3.97克)溶解在二氯甲烷，懸浮液用碳酸鉀溶液洗滌。再將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

產量：1.88 克(75%)，爲無色油，經過一段時間而結晶

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 and 0.91 (3 H, 2 t, J = 7.2 Hz); 1.14–1.47 (10 H, m); 1.51–1.61(2 H, m); 1.67–1.82 (2 H, m); 2.18 and 2.19 (2 H, 2 s); 2.21 (s, 6 H); 3.15 and 3.18 (2 H, 2 s); 5.90 and 5.93 (1 H, br s).

此係一大約 1：1比率之非鏡像異構物混合物。

LC/MS: m/z: $[M+H]^+$ = 253.3, R_t = 1.3 分鐘

【0424】 步驟2：8-丁基-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯 (8-Butyl-8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)(極性與非極性非鏡像異構物)

【0425】 將二叔丁基二碳酸酯(Di-tert-butyl dicarbonate)(2.71克，12.4毫莫耳)及4-二甲基氨基吡啶(4-dimethylaminopyridine)(90毫克，0.75毫莫耳)加入溶於無水乙腈(60毫升)及無水四氫呋喃(20毫升)之8-丁基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Butyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(1.84克，7.3毫莫耳)溶液，將混合物在50°C攪拌72小時然後在真空濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(100毫升)中並且將溶液用水(3×80毫升)及飽和氯化鈉溶液(50毫升)洗滌。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。再將粗產物(2.37克)用二氯甲烷/甲醇(95：5-9：1-4：1)經快速色層分離法(220克，20×5.7釐米)純化。

非極性非鏡像異構物

產量：819 毫克(32%)，爲橘色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.17–1.40 (10 H, m); 1.51 (9 H, s); 1.54–1.76 (4 H, m); 2.21 (6 H, s); 2.39 (2 H, s); 3.49 (2 H, s).

極性非鏡像異構物

產量：647 毫克(25%)，爲黃色油

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.22–1.48 (10 H, m); 1.53 (9 H, s); 1.58–1.76 (4 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.39 (2 H, s); 3.52 (2 H, s).

混合部分：

產量：310 毫克(12%)，爲黃色油

【0426】 步驟3：8-丁基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Butyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(極性非鏡像異構物)(實例432)

【0427】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(12.5毫升)加入溶於無水二氯甲烷(50毫升)之8-丁基-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-Butyl-8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)-極性非鏡像異構物(603毫克，1.71毫莫耳)溶液，並將混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物在真空濃縮，再用二氯甲烷(50毫升)溶解殘餘物，用25%碳酸鉀(potassium carbonate)溶液(3×20毫升)洗滌該溶液。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

極性非鏡像異構物

產量：365 毫克(85%)，微黃色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.11–1.48 (10 H, m); 1.53–1.64 (2 H, m); 1.69–1.79 (2 H, m); 2.17 (2 H, s); 2.21 (6 H, s); 3.17 (2 H, s); 6.10 (br s, 1 H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 23.7; 26.5; 28.3; 30.7 (2 C); 31.9 (2 C); 37.3 (2 C); 39.0; 44.0; 52.6; 56.2; 177.9.

【0428】 步驟4：8-丁基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-Butyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)(非極性非鏡像異構物)(實例433)

【0429】 將三氟乙酸(Trifluoroacetic acid)(12.5毫升)加入溶於無水二氯甲烷(50毫升)之8-丁基-8-二甲基氨基-3-氧代-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-羧酸叔丁基酯(8-Butyl-8-dimethylamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decane-2-carboxylic acid tert-butyl ester)-非極性非鏡像異構物(740毫克，2.09毫莫耳)溶液，並將

混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物在真空濃縮，再用二氯甲烷(50毫升)溶解殘餘物，用25%碳酸鉀溶液(3×20毫升)洗滌該溶液。將有機相用硫酸鈉乾燥並在真空濃縮。

非極性非鏡像異構物

產量：416 毫克(79%)，爲黃色固體

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.16–1.43 (10 H, m); 1.58–1.78 (4 H, m); 2.19 (2 H, s); 2.22 (6 H, s); 3.14 (2 H, s); 5.97 (br s, 1 H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 23.8; 26.6; 28.6; 30.6 (2 C); 31.8 (2 C); 37.3 (2 C); 39.1; 42.1; 54.6; 177.7.

【0430】 依照所描述之一般合成指示，及所給類似於具體合成之實例，以下例子係從極性及非極性之前體8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮((8-benzyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)，(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺((8-benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine)，8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)，8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮(8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one)，8-丁基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-butyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)，8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)，二甲基-(8噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺(dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)，8-(二甲基氨

基)-8-噻吩-2-基-2-氮螺環[4.5]癸烷-3-酮(8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one)，8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)，二甲基-[8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺(dimethyl-[8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine)，二甲基-(8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺(dimethyl-(8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine)，8-(環己基甲基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(cyclohexylmethyl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)，8-(環戊基甲基)-N，N-二甲基-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-胺(8-(cyclopentylmethyl)-N,N-dimethyl-2-azaspiro[4.5]decan-8-amine)，8-環戊基-N，N-二甲基-2-氮螺環[4.5]癸烷-8-胺(8-cyclopentyl-N,N-dimethyl-2-azaspiro[4.5]decan-8-amine)，8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-(噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸烷(8-(azetidin-1-yl)-8-(thiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]decane)，8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷(8-(azetidin-1-yl)-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decane)，8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-4-酮(8-(5-chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one)，8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-2-酮)(8-(dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one))通過醯化(acylation)，芳基化(arylation)，烷基化(alkylation)，還原胺化(reductive amination)或還原醯胺(reduction of amides)。

實例	非鏡像異構物*	組件/方法/產量	LC-MS $[M+H]^+$/ R_t	核磁共振光譜
36	1	實例31/醚化/19%	$[M+H]^+$ = 361.2, R_t = 3.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37 (2 H, m); 1.53-1.65 (4 H, m); 1.81-1.93 (4 H, m); 2.10 (9 H, m); 2.29 (2 H, m); 2.44 (3 H, s); 3.14 (2 H, m); 3.32 (2 H, m); 3.43 (2 H, t); 6.60 (2 H, m).
37	1	實例31/醚化/18%	$[M+H]^+$ = 347.1, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.73 (2 H, m); 0.96 (2 H, m); 1.40-1.46 (2 H, m); 1.56-1.73 (5 H, m); 1.89 (2 H, m); 2.09 (4 H, s); 2.12 (4 H, s); 2.45 (3 H, s); 3.35 (1 H, s); 3.49 (3 H, t); 3.62 (1 H, t); 6.65 (2 H, m).
38	1	實例31/醚化/18%	$[M+H]^+$ = 349.2, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.10 (6 H, d); 1.37-1.44 (2 H, m); 1.57-1.71 (4 H, m); 1.80-1.94 (2 H, m); 2.01 (1 H, m); 2.11 (7 H, m); 2.45 (3 H, s); 2.59 (1 H, m); 3.33 (2 H, m); 3.45 (2 H, m); 6.64 (2 H, m).
39	1	實例31/醚化/28%	$[M+H]^+$ = 363.2, R_t = 3.3 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.94 (6 H, m); 1.40 (2 H, m); 1.56-1.69 (4 H, m); 1.95 (2 H, m); 2.05 (3 H, m); 2.12 (8 H, m); 2.45 (3 H, s); 3.30 (1 H, s); 3.35 (1 H, s); 3.45 (2 H, m); 6.62 (1 H, m); 6.67 (1 H, m).
40	1	實例31/醚化/27%	$[M+H]^+$ = 335.2, R_t = 2.7 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.12 (3 H, t); 1.39 (2 H, m); 1.58 (4 H, m); 1.84 (2 H, m); 2.06 (4 H, s); 2.09 (4 H, s); 2.22 (2 H, m); 2.43 (3 H, s); 3.25 (1 H, s); 3.33 (1 H, s); 3.40 (2 H, m); 6.62 (2 H, m).
42	1	實例18/醚化/90%	$[M+H]^+$ = 337.2, R_t = 2.0 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.39 (2 H, m); 1.60-1.70 (4 H, m); 1.94 (2 H, m); 2.09 (7 H, m); 2.15 (1 H, b s); 3.28 (1 H, s); 3.42 (5 H, m); 3.51 (1 H, s); 3.99 (2 H, s); 6.84 (1 H, s); 7.03 (1 H, s); 7.22 (1 H, s).
43	1	實例18/醚化/88%	$[M+H]^+$ = 347.2, R_t = 1.8 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32 (2 H, m); 1.52 (1 H, t); 1.58 (3 H, t); 1.62-1.93 (4 H, m); 2.00-2.12 (10 H, m); 2.29 (2 H, m); 3.09 (2 H, m); 3.28 (1 H, m); 3.38 (1 H, t); 6.77 (1 H, m); 6.97 (1 H, m); 7.16 (1 H, m).
44	1	實例18/醚化/37%	$[M+H]^+$ = 333.2, R_t = 2.4 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.73 (2 H, m); 0.98 (2 H, m); 1.40-1.75 (6 H, b m); 1.94 (2 H, b s); 2.09 (2 H, s); 2.12 (4 H, s); 2.20 (2 H, b s); 3.38 (1 H, s); 3.49 (2 H, m); 3.64 (1 H, t); 6.86 (1 H, m); 7.04 (1 H, m); 7.27 (1 H, m).
45	1	實例18/醚化/57%	$[M+H]^+$ = 335.2, R_t = 2.0 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.04 (6 H, m); 1.35 (2 H, m); 1.53 (1 H, t); 1.63 (3 H, m); 1.88 (2 H, m); 2.03 (6 H, m); 2.11 (2 H, m); 2.55 (1 H, m); 3.28 (2 H, m); 3.41 (2 H, m); 6.78 (1 H, m); 6.97 (1 H, m); 7.16 (1 H, m).

46	1	實例 18/醯化/ 51%	$[M+H]^+$ = 349.2, R_t = 2.2 min	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.93 (6 H, m); 1.37 (2 H, m); 1.56 (1 H, t); 1.63 (3 H, m); 1.89 (2 H, m); 2.01-2.17 (11 H, b m); 3.27 (1 H, s); 3.33 (1 H, s); 3.41 (2 H, m); 6.08 (1 H, m); 6.97 (1 H, m); 7.18 (1 H, m).
47	1	實例 70/還原/ 90%	$[M+H]^+$ = 323.2, R_t = 0.5 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.36 (2 H, m); 1.50 (2 H, t); 1.68 (2 H, m); 1.89 (2 H, m); 2.08 (8 H, s); 2.46 (2 H, s); 2.54 (2 H, t); 2.60 (2 H, t); 3.33 (3 H, s); 3.46 (2 H, t); 6.82 (1 H, m); 7.01 (1 H, m); 7.20 (1 H, m).
49	1	實例 18/還原 胺化/ 69%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 274.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 319.3 (40 %), R_t = 0.4 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.10–0.15 (2 H, m); 0.43–0.50 (2 H, m); 0.82–0.92 (1 H, m); 1.27–1.35 (2 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.62–1.71 (2 H, m); 1.82–2.01 (4 H, m); 1.99 (6 H, s); 2.30–2.45 (2 H, m); 2.51–2.56 (2 H, m); 2.63–2.72 (2 H, m); 6.92 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.41 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 3.6; 8.7; 32.7; 33.0; 36.0; 37.7; 40.5; 41.3; 41.6; 52.9; 58.6; 59.9; 65.0; 123.5; 124.7; 126.3; 143.2.
50	1	實例 18/醯化/ 48%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 316.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 361.4 (65 %), R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.44 (2 H, m); 1.59 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 1.62–1.75 (5 H, m); 1.77–2.01 (4 H, m); 2.02–2.24 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.33–2.38 (2 H, m); 2.66–2.78 (1 H, m); 3.29 (1.2 H, s); 3.34 (0.8 H, s); 3.42 (0.8 H, t, J = 7.6 Hz); 3.45 (1.2 H, t, J = 7.8 Hz); 6.82–6.86 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.20–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.71; 18.74; 28.5; 28.6; 31.1; 31.2; 32.3; 32.8; 33.5; 35.6; 37.0; 38.08; 38.09; 40.1; 41.2; 41.7; 42.0; 43.7; 45.1; 53.4; 55.3; 56.5; 59.8; 123.3; 123.5; 124.8; 125.1; 126.1; 126.3; 142.1; 143.7; 171.0; 171.1.
51	1	實例 48/還原/ 55%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 288.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 333.4 (25 %), R_t = 0.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.01–0.06 (2 H, m); 0.38–0.44 (2 H, m); 0.59–0.72 (1 H, m); 1.34–1.43 (4 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.66–1.74 (2 H, m); 1.84–1.99 (2 H, m); 2.05–2.18 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.45 (2 H, s); 2.47–2.57 (4 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 9.1; 33.7; 34.3; 38.2; 40.9; 54.0; 56.9; 59.6; 65.5; 123.2; 125.0; 126.2.

52	1	實例 50/還原/ 65%	MH– $HNMe_2]^+$ = 302.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 347.4 (25 %), R_t = 1.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.3, 10.0 and 3.5 Hz); 1.50 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.54–1.64 (4 H, m); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.78–1.96 (4 H, m); 1.98–2.16 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.20–2.30 (3 H, m); 2.41 (2 H, s); 2.49 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.7; 28.4; 33.7; 34.5; 36.1; 38.2; 40.8; 54.0; 54.8; 59.6; 65.8; 123.2; 124.9; 126.1.
53	1	實例 43/還原/ 60%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 288.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 333.4 (20 %), R_t = 1.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.38–1.48 (2 H, m); 1.60–1.82 (8 H, m); 1.85–1.94 (1 H, m); 1.94–2.04 (2 H, m); 2.06–2.18 (4 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.55–2.95 (6 H, m); 6.85 (1 H, br d, J = 3.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.22–7.24 (1 H, dd, J = 5.0 and 0.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.7; 27.8; 30.3; 33.3; 33.6; 36.9; 38.1; 41.1; 53.5; 59.9; 62.2; 64.4; 123.6; 125.3; 126.3.
54	1	實例 18/醱化/ 55%	$[M+H]^+$ = 363.3, R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (6 H, t, J = 6.1 Hz); 1.34–1.45 (2 H, m); 1.50–1.73 (8 H, m); 1.80–2.08 (2 H, m); 2.09 and 2.11 (6 H, 2 s); 2.15–2.26 (3 H, m); 3.30 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.41–3.50 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.23–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.3; 22.38; 22.41; 27.9; 28.0; 31.1; 31.2; 32.4; 32.8; 33.4; 33.7; 33.8; 35.6; 37.2; 38.1; 40.1; 42.0; 44.0; 45.0; 55.5; 56.5; 59.9; 123.3; 123.5; 124.8; 125.0; 126.1; 126.3; 172.17; 172.2.
55	1	實例 18/醱化/ 36%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 315.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 360.2 (10 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.38–1.46 (2 H, m); 1.60 and 1.61 (6 H, 2 s); 1.65 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 1.68–1.81 (3 H, m); 1.93–2.09 (3 H, m); 2.10 and 2.11 (6 H, 2 s); 3.43 (0.7 H, s); 3.63 (1.3 H, 3 s); 3.55 (1.3 H, t, J = 7.5 Hz); 3.83 (0.7 H, t, J = 7.0 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.9 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.07; 25.1; 30.4; 31.2; 33.0; 33.1; 34.0; 36.7; 38.0; 38.1; 39.2; 43.0; 46.2; 46.4; 57.9; 59.8; 121.7; 121.8; 123.4; 124.8; 124.9; 126.2; 126.3; 165.9.

56	1	實例 18/鹽化/50%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 332.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 377.3 (50 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.45 (2 H, m); 1.50–1.74 (5 H, m); 1.76–2.06 (3 H, m); 2.09 and 2.10 (6 H, 2 s); 2.12–2.40 (2 H, m); 2.30–2.40 (2 H, m); 2.66–2.76 (1 H, m); 3.28 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.40–3.50 (3 H, m); 3.70–3.78 (1 H, m); 3.82–3.89 (1 H, m); 3.93–4.00 (1 H, m); 6.84 (1 H, dt, J = 3.7 and 1.1 Hz); 7.01–7.06 (1 H, m); 7.22 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz); 7.24 (0.6 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.1; 31.2; 32.3; 32.83; 32.85; 33.4; 35.3; 35.5; 37.0; 38.1; 38.5; 40.1; 42.1; 43.9; 45.1; 55.4; 56.4; 59.8; 67.6; 73.31; 73.33; 123.3; 123.5; 124.8; 125.1; 126.1; 126.3; 143.6; 170.40; 170.44.
57	1	實例 18/鹽化/41%	$[M+H]^+$ = 349.3, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.44 (2 H, m); 1.60–1.72 (5 H, m); 1.85–2.08 (2 H, m); 2.09 and 2.11 (6 H, 2 s); 2.11–2.18 (1 H, m); 3.06 (1.2 H, s); 3.23 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.40 (0.8 H, s); 3.52 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.87–3.98 (1 H, m); 4.74–4.81 (2 H, m); 4.90–4.96 (2 H, m); 6.83–6.86 (1 H, m); 7.01–7.06 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.9; 31.2; 32.9; 32.3; 35.0; 36.9; 38.04; 38.09; 38.3; 38.5; 40.1; 42.1; 44.2; 44.3; 55.6; 55.9; 59.8; 73.01; 73.03; 123.4; 123.5; 124.9; 125.0; 126.2; 126.3; 169.6; 169.7.
58	1	實例 18/鹽化/23%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 313.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 358.2 (6 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.38–1.54 (4 H, m); 1.55–1.81 (8 H, m); 1.95–2.08 (2 H, m); 2.10 and 2.12 (6 H, 2 s); 3.38 (0.8 H, s); 3.50 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.71 (1.2 H, s); 3.90 (0.8 H, t, J = 1.1 Hz); 6.86 (1 H, br d, J = 3.5 Hz); 7.03–7.07 (1 H, m); 7.23–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.3; 16.7; 30.7; 31.1; 33.2; 38.07; 38.1; 39.9; 42.5; 45.7; 46.1; 120.3; 123.4; 124.9; 126.2; 126.3; 163.0.
59	1	實例 18/鹽化/84%	$[M+H]^+$ = 393.3, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (2.4 H, s); 1.16 (3.6 H, s); 1.30–1.46 (2 H, m); 1.60 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 1.63–1.74 (2.8 H, m); 1.80–2.02 (4 H, m); 2.04–2.22 (8 H, m); 2.23–2.30 (2 H, m); 3.16 (1.2 H, s); 3.18 (1.8 H, s); 3.32 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.44–3.50 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.7; 25.0; 28.7; 29.1; 31.0; 31.1; 32.7; 33.4; 34.0; 34.2; 35.6; 37.1; 38.1; 40.0; 42.0; 44.0; 45.0; 49.1; 53.4; 55.5; 56.4; 59.8; 73.90; 73.94; 123.2; 124.7; 126.0; 126.2; 171.91; 171.94.

60	1	實例 18/醯化/57%	$[M+H]^+$ = 377.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.56–1.74 (7 H, m); 1.84–2.02 (4 H, m); 2.09 and 2.12 (6 H, 2 s); 2.16–2.26 (1 H, m); 2.52–2.61 (1 H, m); 3.34–3.54 (6 H, m); 3.99–4.05 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.27 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 28.58; 28.6; 31.0; 31.2; 32.8; 33.4; 35.5; 37.1; 38.1; 39.6; 39.8; 39.9; 42.0; 44.2; 44.7; 55.6; 56.0; 59.8; 67.3; 123.3; 123.6; 124.8; 125.1; 126.1; 126.4; 173.0; 173.1.
61	1	實例 18/醯化/68%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 327.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 372.3 (5 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37–1.46 (2 H, m); 1.63–1.78 (4 H, m); 1.93–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.12–2.15 (1 H, m); 2.20–2.33 (1 H, m); 2.53–2.68 (2 H, m); 2.72–2.82 (2 H, m); 3.35 (1.2 H, s); 3.42 (0.8 H, s); 3.51–3.57 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.9 Hz); 7.04 (1 H, td, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.5; 30.5; 30.6; 31.2; 33.0; 33.1; 34.4; 37.2; 38.0; 38.1; 38.8; 39.0; 39.8; 42.7; 44.9; 45.5; 56.7; 57.1; 59.8; 120.8; 120.9; 123.4; 124.9; 126.2; 126.3; 164.4; 164.7.
62	1	實例 18/醯化/61%	$[M+H]^+$ = 361.3, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.03–0.08 (2 H, m); 0.38-0.45 (2 H, m); 0.66–0.76 (1 H, m); 1.34–1.45 (2 H, m); 1.50–1.64 (3 H, m); 1.64–1.72 (3 H, m); 1.85–2.02 (3 H, m); 2.03 and 2.12 (6 H, 2 s); 2.14–2.25 (1 H, m); 2.31–2.38 (2 H, m); 3.32 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.34–3.50 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.5; 10.7; 28.5; 30.12; 30.15; 31.1; 31.2; 32.8; 33.4; 34.4; 34.8; 35.6; 37.1; 38.1; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.3; 56.5; 59.9; 123.3; 123.5; 124.9; 125.1; 126.1; 126.3; 143.6; 171.87; 171.9.
63	1	實例 18/醯化/67%	$[M+H]^+$ = 365.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.44 (8 H, m); 1.53–1.58 (1 H, m); 1.64–1.75 (3 H, m); 1.95–2.09 (3 H, m); 2.10 and 2.11 (6 H, 2 s); 2.12–2.18 (1 H, m); 3.18 and 3.19 (3 H, 2 s); 3.42 (0.7 H, s); 3.57 (1.3 H, t, J = 7.4 Hz); 3.62 (1.3 H, s); 3.73 (0.7 H, t, J = 7.0 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.7 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.6 Hz); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.1; 30.3; 30.6; 31.4; 32.9; 33.1; 34.0; 38.07; 38.1; 38.6; 42.4; 45.4; 45.8; 51.57; 51.59; 56.8; 57.7; 59.9; 79.5; 79.8; 123.3; 124.8; 126.1; 126.3; 172.6; 172.9.

64	1	實例 18/醯化/58%	$[M+H]^+$ = 377.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.45 (2 H, m); 1.51–1.73 (6 H, m); 1.84–2.00 (4 H, m); 2.09 and 2.11 (6 H, 2 s); 2.13–2.23 (2 H, m); 2.34–2.43 (1 H, m); 2.57–2.65 (1 H, m); 3.28–3.40 (2 H, m); 3.40–3.55 (2 H, m); 3.70–3.77 (1 H, m); 3.82–3.90 (1 H, m); 4.25–4.32 (1 H, m); 6.84–6.86 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.63; 25.66; 31.1; 31.15; 31.2; 31.5; 31.6; 32.8; 32.9; 33.3; 38.1; 40.1; 40.5; 40.9; 42.0; 43.9; 45.2; 55.4; 56.6; 59.9; 67.81; 67.84; 75.99; 76.0; 123.3; 124.8; 126.1; 126.3; 169.5; 169.6.
65	1	實例 18/醯化/28%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 334.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22 (2.6 H, s); 1.23 (3.4 H, s); 1.32–1.47 (2 H, m); 1.57–1.74 (4 H, m); 1.83 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.87–2.02 (2 H, m); 2.02–2.24 (2 H, m); 2.08 (2.6 H, s); 2.11 (3.4 H, s); 2.36–2.44 (2 H, m); 3.32 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.43–3.50 (2 H, m); 6.84 (0.4 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 6.85 (0.6 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.02 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.05 (0.6 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.23 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz); 7.25 (0.6 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). The OH signal could not be identified. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.1; 29.4; 29.5; 31.1; 31.2; 32.7; 33.4; 35.5; 37.2; 38.1; 40.0; 42.1; 44.1; 45.2; 55.7; 56.7; 59.7; 69.51; 69.55; 123.2; 123.4; 124.7; 125.1; 126.0; 126.2; 172.6; 172.7.
66	1	實例 18/醯化/50%	$[M+H]^+$ = 363.2 (4 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 318.3 (100 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.22–1.32 (2 H, m); 1.41–1.48 (1 H, m); 1.52–1.66 (6 H, m); 1.68–1.77 (1 H, m); 1.99 (4 H, s); 2.00 (2 H, s); 1.94–2.06 (4 H, m, overlapped); 2.45–2.52 (2 H, m, overlapped by the DMSO signal); 3.17 (0.8 H, s); 3.32 (1.2 H; t, J = 7.1 Hz, overlapped by the water signal); 3.35 (1.2 H; s); 3.54 (0.8 H; t, J = 7.1 Hz); 5.747 (0.3 H, s); 5.754 (0.7 H, s); 6.92–6.94 (1 H, m); 7.04–7.07 (1 H, m); 7.40–7.42 (1 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 12.2; 29.9; 30.0; 30.7; 32.4; 32.5; 33.4; 33.6; 37.7; 38.7; 41.5; 44.4; 44.5; 54.8; 59.0; 59.1; 75.2; 75.5; 123.6; 124.8; 124.9; 126.3; 171.1; 171.2.

67	1	實例18/醯化/30%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 327.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 372.3 (98 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.95–1.02 (2 H, m); 1.32–1.37 (2 H, m); 1.37–1.46 (2 H, m); 1.61–1.75 (4 H, m); 1.87–2.06 (3 H, m); 2.10 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.13–2.22 (1 H, m); 2.45 (2 H, s); 3.29 (1.1 H, s); 3.39 (0.9 H, s); 3.46 (0.9 H, t, J = 7.1 Hz); 3.52 (1.1 H, t, J = 7.3 Hz); 6.83–6.86 (1 H, m); 7.02 (0.5 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.04 (0.5 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.22 (0.5 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz); 7.24 (0.5 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 6.6; 6.7; 14.0; 31.0; 31.1; 32.8; 33.3; 35.4; 36.9; 38.1; 38.1; 39.3; 39.7; 40.1; 42.3; 44.2; 45.2; 55.6; 56.5; 59.8; 59.8; 123.1; 123.2; 123.3; 123.6; 124.8; 125.1; 126.1; 126.3; 143.5; 167.2; 167.2.
68	1	實例18/醯化/44%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 341.2 (95 %) $[M+H]^+$ = 386.3 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.60–1.75 (4 H, m); 1.85–2.06 (4 H, m); 2.08 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.16–2.30 (4 H, m); 2.58–2.67 (2 H, m); 2.69 (0.8 H, s); 2.70 (1.2 H, s); 3.30 (1.2 H, s); 3.37 (0.8 H, s); 3.45 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.50 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.84 (0.4 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 6.86 (0.6 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.02 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.05 (0.6 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.23 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz); 7.25 (0.6 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz).
69	1	實例18/醯化/32%	$[M+H]^+$ = 375.3, R_t = 3.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.45 (2 H, m); 1.46–1.76 (10 H, m); 1.78–1.96 (3 H, m); 1.96–2.09 (3 H, m); 2.09 and 2.11 (6 H, 2 s); 2.16–2.32 (3 H, m); 3.29 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.40–3.50 (2 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.09 (1 H, m); 7.21–7.25 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.2; 18.29; 18.30; 27.8; 27.9; 27.96; 28.0; 31.1; 31.2; 31.5; 31.7; 31.97; 31.99; 32.04; 32.5; 32.8; 33.4; 35.2; 35.5; 35.7; 35.73; 37.1; 38.1; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.4; 56.4; 59.9; 77.2; 77.5; 123.3; 123.5; 124.9; 125.1; 126.1; 126.3; 171.9; 172.0.
70	1	實例57/還原/44%	$[M+H]^+$ = 335.3, R_t = 0.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.40 (2 H, m); 1.48 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.63–1.71 (2 H, m); 1.75–2.00 (3 H, m); 2.00–2.08 (1 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.35 (2 H, s); 2.46 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.73 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 3.13–3.22 (1 H, m); 4.42 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.0 Hz); 6.84 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, d, J = 5.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19.8; 33.6; 34.3; 34.7; 38.1; 41.0; 53.8; 59.6; 59.8; 65.7; 76.5; 123.2; 124.9; 126.1.

71	1	實例 13/還原/ 77%	$[M+H]^+$ = 259.2, R_t = 0.6 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.31 (2 H, m); 1.43 (2 H, m); 1.63 (2 H, m); 1.91 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.24 (2 H, m); 2.84 (2 H, s); 2.95 (2 H, m); 7.25-7.39 (5 H, m).
72	1	實例 71/醯化/ 86%	$[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.97 (t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.23–1.35 (m, 2H); 1.52–1.74 (m, 8H); 2.02 and 2.04 (2 s, 6H); 2.18–2.26 (m, 3H); 2.23–2.41 (br s, 1H); 3.34 and 3.41 (2 s, 2H); 3.39–3.48 (m, 2H); 7.23–7.42 (m, 5H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 14.0; 18.4; 18.5; 18.9; 30.1; 30.9; 31.2; 31.5; 36.4; 36.9; 37.8; 38.0; 38.1; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.1; 56.4; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.67; 127.7; 171.9; 172.0.
73	1	實例 71/醯化/ 56%	$[M+H]^+$ = 301.2, R_t = 1.5 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.30 (2 H, m); 1.54 (1 H, m); 1.62 (3 H, m); 1.83-1.96 (2 H, m); 2.00-2.03 (9 H, m); 2.19 (1 H, m); 2.32 (1 H, m); 3.32-3.45 (4 H, m); 7.23-7.39 (5 H, m).
74	1	實例 71/還原 胺化/ 83%	$[M+H]^+$ = 315.3, R_t = 1.4 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t); 1.30 (4 H, m); 1.44 (4 H, m); 1.66 (2 H, m); 1.85 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.26 (2 H, m); 2.37 (2 H, m); 2.46 (4 H, m); 7.29 (5 H, m).
75	1	實例 71/醯化/ 51%	$[M+H]^+$ = 371.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.34 (2 H, m); 1.51–1.70 (5 H, m); 1.83–1.98 (4 H, m); 2.03 and 2.05 (6 H, 2 s); 2.09–2.25 (2 H, m); 2.25–2.45 (2 H, m); 2.59 (0.6 H, d, J = 6.9 Hz); 2.63 (0.4 H, d, J = 6.9 Hz); 3.33–3.53 (4 H, m); 3.69–3.77 (1 H, m); 3.81–3.91 (1 H, m); 4.24–4.33 (1 H, m); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.6; 30.0; 30.1; 30.7; 31.16; 31.2; 31.4; 31.5; 31.57; 31.6; 36.0; 37.6; 38.0; 38.1; 40.4; 40.5; 40.9; 42.3; 43.9; 45.2; 55.1; 56.5; 60.9; 67.81; 67.85; 76.0; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 127.8; 137.4; 169.7; 169.7.
76	1	實例 71/醯化/ 29%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 335.3 (22 %) $[M+H]^+$ = 380.4 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.36 (2 H, m); 1.56 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.62 (3 H, m); 1.83–2.11 (9 H, m); 2.15–2.31 (4 H, m); 2.33–2.44 (1 H, m); 2.59–2.68 (2 H, m); 2.69 (0.8 H, s); 2.71 (1.2 H, s); 3.34 (1.2 H, s); 3.41 (0.8 H, s); 3.43–3.51 (2 H, m); 7.24–7.33 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 17.1; 30.0; 30.8; 31.2; 31.4; 32.5; 33.2; 33.3; 35.9; 37.5; 38.0; 38.1; 40.4; 41.5; 42.0; 42.5; 43.9; 45.2; 55.3; 56.2; 60.8; 124.5; 124.5; 126.5; 126.9; 127.6; 127.6; 127.7; 127.8; 137.5; 167.0; 167.1.

77	1	實例71/醯化/25%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 321.3 (16 %) $[M+H]^+$ = 366.3 (100 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.96–1.02 (2 H, m); 1.25–1.37 (4 H, m); 1.57 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.62–1.70 (3 H, m); 1.83–1.99 (2 H, m); 2.03 (2.6 H, s); 2.04 (3.4 H, s); 2.16–2.25 (1 H, m); 2.29–2.38 (1 H, m); 2.45 (0.8 H, s); 2.46 (1.2 H, s); 3.32 (1.2 H, s); 3.43 (0.8 H, s); 3.41–3.53 (2 H, s); 7.23–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 6.7; 6.7; 14.0; 30.1; 30.8; 31.1; 31.4; 35.8; 37.5; 38.0; 38.1; 39.3; 39.7; 40.4; 42.5; 44.2; 45.2; 55.4; 56.4; 60.8; 123.1; 123.2; 126.5; 126.8; 127.6; 127.6; 127.7; 127.8; 137.3; 167.2; 167.2.
78	1	實例71/醯化/25%	$[M+H]^+$ = 357.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26–1.36 (2 H, m); 1.55 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.59–1.70 (3 H, m); 1.82–2.00 (2 H, m); 2.02 and 2.05 (6 H, 2 s); 2.13–2.40 (2 H, m); 2.67 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.34 (1.1 H, s); 3.37 (0.9 H, s); 3.38–3.46 (3 H, m); 4.38–4.44 (2 H, m); 4.90 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.3 Hz); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 20.1; 30.1; 30.8; 31.1; 31.4; 31.5; 31.6; 35.8; 37.4; 37.9; 38.0; 38.1; 38.5; 39.8; 40.4; 42.3; 43.8; 44.9; 55.1; 56.3; 60.7; 77.4; 77.5; 126.5; 126.7; 127.5; 127.54; 127.6; 127.7; 137.3; 169.5; 169.6.
79	1	實例71/醯化/58%	$[M+H]^+$ = 357.4, R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 and 0.92 (6 H, 2 d, J = 6.3 Hz); 1.24–1.36 (2 H, m); 1.50–1.70 (7 H, m); 1.77–1.99 (2 H, m); 2.02 and 2.04 (6 H, 2 s); 2.16–2.27 (3 H, m); 2.29–2.40 (1 H, m); 3.40 (1.2 H, s); 3.34 (0.8 H, s); 3.41–3.48 (2 H, m); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.37; 22.4; 27.9; 28.0; 31.0; 30.9; 31.2; 31.5; 32.4; 32.9; 33.8; 36.0; 37.6; 38.0; 38.1; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.2; 56.3; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.7; 127.8; 172.19; 172.2.
80	1	實例71/醯化/58%	$[M+H]^+$ = 354.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25–1.38 (2 H, m); 1.54–1.58 (1 H, m); 1.58 and 1.60 (6 H, 2 s); 1.62–1.73 (3 H, m); 1.88–2.00 (2 H, m); 1.98 and 2.02 (6 H, 2 s); 2.17–2.30 (2 H, m); 3.45 (0.7 H, s); 3.65 (1.3 H, s); 3.51 (1.3 H, t, J = 7.0 Hz); 3.79 (0.7 H, t, J = 7.0 Hz); 7.23–7.31 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.01; 25.07; 30.2; 30.5; 30.6; 31.4; 34.4; 36.6; 37.9; 38.0; 39.3; 43.2; 46.1; 46.3; 57.5; 57.9; 60.6; 121.6; 121.8; 126.5; 126.6; 127.4; 127.5; 127.7; 165.6; 165.9.

81	1	實例 71/醚化/ 40%	$[M+H]^+$ = 371.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.35 (2 H, m); 1.52–1.68 (6 H, m); 1.80–1.98 (4 H, m); 2.02 and 2.04 (6 H, 2 s); 2.15–2.43 (2 H, m); 2.51–2.61 (1 H, m); 3.36–3.51 (6 H, m); 3.98–4.05 (2 H, m); 7.25–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 28.6; 30.1; 31.0; 31.1; 31.4; 35.7; 37.6; 38.0; 39.6; 39.8; 40.1; 42.3; 44.1; 44.6; 55.4; 55.9; 60.7; 67.3; 67.32; 126.5; 126.7; 127.5; 127.6; 127.8; 135.2; 137.4; 173.0; 173.1.
82	1	實例 71/醚化/ 14%	$[M+H]^+$ = 373.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.23 (2.4 H, s); 1.24 (3.6 H, s); 1.27–1.35 (2 H, m); 1.51–1.57 (1.2 H, m); 1.59–1.70 (2.8 H, m); 1.81–1.98 (4 H, m); 2.03 (2.4 H, s); 2.06 (3.6 H, s); 2.16–2.45 (4 H, m); 3.35 (1.2 H, s); 3.40 (0.8 H, s); 3.41–3.49 (2 H, m); 7.23–7.41 (5 H, m). The OH signal could not be identified. The ^{1}H-NMR spectrum in DMSO-d_6 shows the OH signal at 4.22 and 4.25 ppm. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.6; 29.1; 29.4; 29.5; 30.0; 30.7; 31.2; 31.3; 35.9; 37.2; 37.4; 37.9; 38.0; 40.3; 42.2; 44.2; 45.0; 55.3; 56.2; 60.7; 69.4; 74.7; 74.8; 75.2; 126.4; 126.9; 127.5; 127.7; 129.9; 137.4; 172.5; 172.6.
83	1	實例 71/醚化/ 77%	$[M+H]^+$ = 387.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (2.6 H, s); 1.17 (3.4 H, s); 1.27–1.36 (2 H, m); 1.51–1.57 (1.2 H, m); 1.59–1.70 (2.8 H, m); 1.80–1.99 (4 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.03 (3.4 H, m); 2.16–2.40 (4 H, m); 3.16 (1.3 H, s); 3.18 (1.7 H, s); 3.35 (1.2 H, s); 3.40 (0.8 H, s); 3.41–3.48 (2 H, m); 7.23–7.42 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 25.0; 28.7; 29.1; 30.1; 30.7; 31.3; 31.5; 34.0; 34.0; 34.2; 35.9; 37.5; 38.0; 40.4; 42.3; 44.0; 44.9; 49.1; 55.3; 56.2; 60.7; 73.90; 73.94; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 171.92; 171.94.
84	1	實例 71/醚化/ 54%	$[M+H]^+$= 357.3 (29 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 312.3 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.13–1.24 (2 H, m); 1.42–1.49 (2 H, m); 1.53–1.63 (2 H, m); 1.68–1.78 (1 H, m); 1.90 (4 H, s); 1.92 (2 H, s); 1.82–1.91 (1 H, m, overlapped); 1.95–2.13 (6 H, m); 2.46–2.54 (2 H, m, overlapped by the DMSO signal); 3.21 (0.8 H, s); 3.24 (1.2 H; t, J = 7.1 Hz, overlapped by the water signal); 3.39 (1.2 H; s); 3.52 (0.8 H; t, J = 7.1 Hz); 5.70 (0.3 H, s); 5.77 (0.7 H, s); 7.23–7.26 (1 H, m); 7.31–7.39 (4 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 12.2; 29.9; 30.2; 30.9; 33.4; 33.6; 37.7; 41.7; 44.4; 59.8; 60.0; 75.2; 75.5; 126.2; 127.2; 127.4; 171.1; 171.3.

85	1	實例71/醚化/70%	$[M+H]^+$ = 341.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.10–0.19 (2 H, m); 0.51–0.58 (2 H, m); 1.08 (1 H, m); 1.22–1.35 (2 H, m); 1.50–1.67 (4 H, m); 1.75–1.98 (2 H, m); 2.02 (2.4 H, s); 2.03 (3.6 H, s); 3.31 (1.2 H, s); 2.17 (0.8 H, d, J = 6.7 Hz); 2.20 (1.2 H, d, J = 6.7 Hz); 2.18–2.40 (2 H, m); 3.38 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.41 (0.8 H, s); 3.46 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.22–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 6.9; 30.1; 30.9; 31.2; 31.3; 35.9; 37.7; 37.9; 38.1; 39.5; 39.9; 40.2; 42.3; 43.9; 44.9; 55.0; 56.3; 60.8; 126.3; 126.7; 127.4; 127.5; 127.6; 135.6; 137.4; 171.38; 171.44.
86	1	實例71/醚化/79%	$[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.35 (2 H, m); 1.53 (1 H, m); 1.56–1.76 (5 H, m); 1.78–1.98 (4 H, m); 2.02 (2.5 H, s); 2.04 (3.5 H, s); 2.10–2.24 (3 H, m); 2.30–2.42 (3 H, m); 2.74 (1 H, m); 3.33 (1.8 H, s); 3.37 (0.8 H, s); 3.38–3.46 (2 H, m); 7.22–7.42 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.6; 28.6; 30.0; 30.8; 31.2; 31.3; 32.2; 32.4; 35.8; 37.5; 38.0; 38.1; 40.2; 41.3; 41.6; 42.3; 43.6; 45.1; 53.4; 55.1; 56.3; 60.8; 126.3; 126.7; 127.6; 171.06; 171.09.
87	1	實例83/還原/55%	$[M+H]^+$ = 373.4, R_t = 2.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.13 (6 H, s); 1.20–1.32 (2 H, m); 1.40–1.55 (6 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.75–1.92 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.27 (2 H, br s); 2.34–2.40 (2 H, m); 2.48–2.54 (4 H, m); 3.17 (3 H, s); 7.24–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 23.2; 24.9; 31.0; 34.7; 37.6; 38.1; 38.2; 41.0; 49.1; 53.4; 53.9; 57.4; 60.4; 65.4; 74.3; 126.4; 127.4; 127.6.
88	3	實例425/醚化/ 41%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 324.3, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.96 (3 H, dt, J = 7.4 and 2.8 Hz); 1.34–1.44 (2 H, m); 1.61–1.73 (6 H, m); 1.83–2.02 (4 H, m); 2.10 (3 H, s); 2.12 (3 H, s); 2.21 (2 H, dt, J = 7.8 and 1.9 Hz); 3.29 (1 H, s); 3.36 (1 H, s); 3.46 (2 H, td, J = 14.6 and 7.2 Hz); 6.61 (1 H, t, J = 4.0 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 10.5 and 3.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.3; 18.4; 31.0; 31.2; 32.4; 33.0; 35.5; 36.3; 36.8; 37.2; 37.9; 38.1; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.2; 55.5; 124.3; 124.5; 125.4; 125.6; 127.7; 127.9; 142.7.

89	3	實例 425/還原胺化/ 44%	$[M–HNMe_2]^+$ = 310.3, R_t = 2.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.28–1.35 (2 H, m); 1.37–1.41 (2 H, m); 1.43–1.47 (2 H, m); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.71 (2 H, m); 1.81–1.87 (2 H, m); 1.98–2.06 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.34–2.38 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 2.50 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 6.60 (1 H, dd, J = 3.8 and 0.9 Hz); 6.83 (1 H, dd, J = 3.8 and 0.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 20.9; 31.0; 33.3; 33.8; 34.4; 38.1; 38.2; 40.8; 53.9; 56.8; 60.1; 124.3; 125.4, 126.1; 127.5.
90	1	實例 426/醯化/ 42%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 308.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.96 (3 H, dt, J = 7.4 and 2.6 Hz); 1.35–1.44 (2 H, m); 1.61–1.73 (6 H, m); 1.81–1.99 (4 H, m); 2.10 (3 H, s); 2.12 (3 H, s); 2.19–2.23 (2 H, m); 3.28 (1 H, s); 3.36 (1 H, s); 3.46 (2 H, td, J = 14.6 and 7.2 Hz); 6.38 (1 H, ddd, J = 12.6, 4.0 and 1.7 Hz); 6.42 (1 H, ddd, J = 4.8, 4.0 and 3.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 18.3; 18.4; 31.0; 31.2; 32.1; 32.8; 35.6; 36.3; 36.8; 37.2; 37.9; 38.05; 38.06; 40.1; 42.0; 43.9; 45.0; 55.2; 56.4; 60.0; 60.1; 106.0; 106.2; 160.3; 160.4; 121.0; 121.1; 121.3; 162.5; 165.4; 171.87; 171.91.
91	1	實例 426/還原胺化/ 49%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 294.3, R_t = 1.0 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.28–1.48 (6 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.64-1.70 (2 H, m); 1.83 (2 H, t, J = 11.4 Hz); 1.93–2.04 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.34–2.38 (2 H, m); 2.40 (2 H, s); 2.50 (2 H, t, J = 6.9 Hz,); 6.37 (1 H, dd, J = 4.0 and 1.7 Hz,); 6.42 (1 H, dd, J = 4.0 and 3.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 20.9: 31.0; 33.1; 34.4; 38.0; 38.1; 40.8, 53.9; 56.8; 59.9: 65.6; 106.1 (d, J = 11 Hz); 121.1; 127.3; 129.2; 132.7; 133.1; 163.8 (d, J = 289 Hz).
94	3	實例 93/還原/ 72%	$[M+H]^+$ = 335.3, low UV activity	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 0.92–1.00 (2 H, m); 1.06–1.75 (25 H, m); 2.17 (6 H, s); 2.30–2.39 (4 H, m); 2.53 (2 H, t, J = 6.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 20.9; 26.2; 26.7; 29.4; 31.0; 33.1; 33.5; 36.1; 36.3; 37.3; 37.8; 41.0; 54.4; 56.8; 56.9; 68.3.
96	3	實例 95/還原/ 66%	$[M+H]^+$ = 321.3, low UV activity	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.00–1.10 (2 H, m); 1.22–1.84 (23 H, m); 2.18 (6 H, s); 2.30–2.40 (4 H, m); 2.55 (2 H, t, J = 6.7 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 20.9; 25.0; 29.5; 30.8; 33.3; 35.1; 36.0; 36.3; 36.7; 37.1; 37.3; 41.0; 54.2; 56.6; 56.7; 68.1.

97	3	實例 424/醯化/ 89%	$[M+H]^+$ = 321.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.948 and 0.953 (3 H, 2 t, J = 7.4); 1.10–1.39 (6 H, m); 1.40–1.84 (14 H, m); 2.00–2.12 (1 H, m); 2.16–2.23 (2 H, m); 2.25 (2.4 H, s); 2.26 (3.6 H, s); 3.15 (1.2 H, s); 3.22 (0.8 H, s); 3.46 (0.8 H, t , J = 7.1 Hz); 3.50 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz).
98	3	實例 97/還原/ 84%	$[M+H]^+$ = 307.4, R_t = 1.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.20–1.36 (8 H, m); 1.38–1.70 (14 H, m); 2.04 (1 H, tt, J = 10.9 and 7.6 Hz); 2.26 (6 H, s); 2.30–2.40 (4 H, m); 2.57 (2 H, t, J = 6.5 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 20.7; 25.0; 27.2; 28.4; 30.7; 33.1; 34.9; 38.0; 41.5; 44.5; 54.6; 56.9; 57.6; 69.2.
99	3	實例 424/醯化/ 86%	$[M+H]^+$ = 333.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.12–1.38 (6 H, m); 1.40–2.18 (17 H, m); 2.25 (2 H, s); 2.26 (4 H, s); 2.28–2.37 (2 H, m); 3.05 (1.3 H, s); 3.15 (1 H, m); 3.21 (0.7 H, s); 3.37 (0.7 H, t, J = 7.1 Hz); 3.49 (1.3 H, t, J = 7.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.0; 18.1; 24.7; 25.0; 25.1; 26.9; 27.1; 28.48; 28.53; 29.8; 29.9; 31.7; 33.4; 37.7; 37.9; 38.0; 38.4; 40.5; 42.5; 44.0; 44.1; 44.5; 44.7; 57.8; 57.8; 58.8; 59.4; 173.1; 173.3.
100	3	實例 424/醯化/ 75%	$[M+H]^+$ = 319.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.68–0.75 (2 H, m); 0.94–1.00 (2 H, m); 1.14–1.40 (6 H, m); 1.41–1.78 (12 H, m); 1.84 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.07 (1 H, m); 2.26 (3.6 H, s), 2.28 (2.4 H, s); 3.23 (0.8 H, s); 3.35 (1.2 H, s); 3.51 (1.2 H, t, J = 7.1 Hz); 3.66 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.2; 12.0; 12.3; 25.0; 25.2; 27.05; 27.1; 27.6; 28.51; 28.54; 29.7; 29.8; 32.1; 33.4; 37.7; 37.9; 37.8; 40.6; 42.4; 44.2; 44.3; 44.8; 45.3; 57.7; 57.9; 59.2; 60.3; 172.0; 172.1.
101	3	實例 100/還原/ 84%	$[M+H]^+$ = 305.4, R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.07–0.13 (2 H, m); 0.44–0.50 (2 H, m); 0.90 (1 H, m); 1.20–1.35 (6 H, m), 1.38–1.74 (12 H, m); 2.04 (1 H, tt, J = 10.8 and 7.6 Hz); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, d, J = 6.6 Hz); 2.42 (2 H, s); 2.63 (2 H, t, J = 6.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 3.8; 9.7; 25.0; 27.2; 28.4; 33.0; 34.9; 37.9; 41.5; 44.3; 54.6; 57.7; 61.8; 69.4.

102	3	實例99/還原/89%	$[M+H]^+$ = 319.4, R_t = 1.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18–1.34 (6 H, m); 1.40–1.92 (16 H, m); 1.98–2.10 (3 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.44 (2 H, d, J = 6.9 Hz); 2.48–2.60 (3 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.6; 25.0; 27.2; 27.7; 28.4; 33.1; 34.9; 35.4; 37.9; 41.6; 44.3; 54.8; 57.6; 63.3; 69.3.
103	3	實例424/醯化/ 68%	$[M+H]^+$ = 333.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.11–0.16 (2 H, m); 0.46–0.60 (2 H, m); 1.08 (1 H, m); 1.12–1.84 (18 H, m); 2.05 (1 H, tt, J = 11.0 and 7.6 Hz); 2.17 (2 H, dd, J = 6.7 and 4.8 Hz); 2.24 (2.5 H, s); 2.25 (3.5 H, s); 3.13 (1.2 H, s); 3.23 (0.8 H, s); 3.42 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.51 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.4; 6.9; 7.0; 25.10; 25.12; 26.9; 27.1; 28.46; 28.50; 29.8; 29.79; 29.83; 31.9; 33.6; 37.81; 37.83; 39.3; 39.7; 40.4; 42.6; 44.0; 44.1; 44.3; 45.4; 53.4; 57.76; 57.85; 58.8; 60.3; 171.1; 171.2.
104	3	實例103/還原/ 58%	$[M+H]^+$ = 319.4, R_t = 1.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.00–0.05 (2 H, m); 0.32–0.44 (2 H, m); 0.64 (1 H, m); 1.20–1.70 (20 H, m); 2.04 (1 H, tt, J = 10.7 and 7.6 Hz); 2.26 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.42–2.48 (2 H, m); 2.54 (2 H, t, J = 6.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 9.2; 25.0; 27.2; 28.4; 33.2; 34.0; 35.1; 37.9; 41.3; 44.3; 54.6; 57.0; 57.7; 69.5.
105	3	實例424/醯化/ 54%	$[M+H]^+$ = 347.4, R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.13–1.95 (20 H, m); 2.00–2.19 (3 H, m); 2.25 (2.7 H, s); 2.27 (3.3 H, s); 2.34 (1.2 H, d, J = 7.4 Hz); 2.35 (0.8 H, d, J = 7.4 Hz); 2.73 (1 H, m); 3.16 (1.2 H, s); 3.20 (0.8 H, s), 3.46 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.48 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.6; 18.8; 25.11; 2515; 26.9; 27.1; 28.48; 28.54; 28.6; 29.7; 32.1; 32.37; 32.39; 33.6; 37.7; 37.9; 40.6; 41.1; 41.5; 42.4; 44.0; 44.1; 44.3; 45.6; 57.7; 57.8; 58.5; 60.3; 170.8; 171.0.
108	1	實例427/醯化/ 68%	$[M+H]^+$ = 347.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.97 and 0.975 (2 t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.30–1.42 (m, 2H); 1.58 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 1.61–2.00 (m, 11H); 2.18–2.25 (m, 2H); 3.05 and 3.06 (2 t, 4H, J = 7.0 Hz); 3.30 and 3.36 (2 s, 2H); 3.40–3.49 (m, 2H); 6.87 and 6.89 (2 t, 1H, J = 3.6 Hz); 7.07 and 7.11 (2 dd, 1H, J = 5.1, 1.5 Hz); 7.26 and 7.29 (2 dd, 1H, J = 5.1, 1.5 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 14.0; 15.9; 16.1; 18.3; 18.4; 18.9; 30.8; 31.0; 31.04; 31.7; 36.4; 36.9; 37.8; 40.2; 42.2; 43.9; 45.0; 46.7; 46.8; 55.6; 56.7; 58.7; 59.0; 123.5; 123.7; 124.6; 125.0; 126.4; 126.6; 171.8; 171.9.

109	2	實例 428/醯化/ 70%	$[M+H]^+$ = 347.2, R_t = 1.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.87–0.99 (m, 3H); 1.33–1.42 (m, 2H); 1.57–1.87 (m, 12H); 2.14 (t, 1H, J = 7.6 Hz); 2.20 (t, 1H, J = 7.5 Hz); 3.07 (t, 4H, J = 6.8 Hz); 3.11 (s, 1H); 3.20 (s, 1H); 3.44–3.58 (m, 2H); 6.84 (d, 0.5H, J = 3.5 Hz); 6.87 (d, 0.5H, J = 3.5 Hz); 7.05–7.11 (m, 1H); 7.24–7.30 (m, 1H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.96; 14.0; 15.9; 18.4; 30.76; 30.81; 36.3; 36.7; 40.1; 42.2; 44.0; 45.1; 46.71; 46.72; 123.6; 124.7; 126.4; 126.5; 171.8.
110	1	實例 429/醯化/ 73%	$[M+H]^+$ = 341.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92–1.00 (m, 3H); 1.21–1.32 (m, 2H); 1.50 (t, 1H, J = 7.2 Hz); 1.58–1.82 (m, 9H); 1.94–2.14 (m, 2H); 2.17–2.26 (m, 2H); 2.92–2.98 (m, 4H); 3.25 (s, 1H); 3.38–3.48 (m, 3H); 7.26–7.34 (m, 3H); 7.36–7.46 (m, 2H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 14.01; 14.04; 16.5; 16.8; 18.3; 18.5; 18.9; 28.5; 29.4; 30.9; 31.2; 36.3; 36.9; 37.7; 40.4; 42.4; 43.8; 45.0; 46.6; 46.7; 55.3; 56.6; 59.3; 59.6; 126.5; 126.7; 127.5; 127.7; 127.87; 127.94; 171.8; 171.9.
194	2	實例 430/醯化/ 60%	$[M+H]^+$ = 341.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89 and 0.94 (2 t, 3H, J = 7.4 Hz); 1.25–1.35 (m, 2H); 1.54–2.00 (m, 12H); 2.10 and 2.19 (2 t, 2H, J = 7.5 Hz); 2.96 (t, 4H, J = 6.9 Hz); 3.14 and 3.05 (2s, 2H); 3.49 (td, 2H, J = 14.0, 7.1 Hz); 7.25–7.34 (m, 3H); 7.36–7.45 (m, 2H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.9; 14.0; 16.6; 18.4; 28.8; 28.9; 30.88; 30.9, 34.4; 36.3; 36.7; 40.4; 42.4; 44.1; 45.2; 46.6; 56.1; 57.7; 59.3; 126.6; 126.7; 127.5; 127.6; 127.8; 127.9; 137.6; 171.8.
112	1	實例 429/還原胺化/ 52%	$[M+H]^+$ = 327.4, R_t = 0.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.28–1.43 (m, 4H); 1.55–1.66 (m, 4H); 1.72–1.86 (m, 6H); 2.05 (br s, 2H); 2.66–2.73 (m, 2H); 2.80 (s, 2H); 2.83–2.90 (m, 2H); 3.10 (t, 4H, J = 7.0 Hz); 7.31–7.38 (m, 3H); 7.42–7.49 (m, 2H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.8; 16.4; 20.4; 29.0; 29.2; 33.2; 41.5; 46.9; 56.4; 64.5; 127.4; 127.7; 128.3.
113	2	實例 430/還原胺化/ 42%	$[M+H]^+$ = 327.4, R_t = 1.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.78–0.94 (m, 3H); 1.20–1.50 (m, 6H); 1.54–1.80 (m, 8H); 1.90–2.10 (m, 2H); 2.17 (s, 2H); 2.28–2.43 (m, 2H); 2.46–2.58 (m, 2H); 2.93–3.00 (m, 4H); 7.25–7.34 (m, 3H); 7.40 (t, 2H, J = 7.6 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 16.7; 20.8; 26.9; 27.0; 29.1; 30.9; 34.2; 41.3; 46.7; 54.4; 56.7; 126.5; 127.8; 127.9.

114	3	實例 17 /烷化 / 56%	$[M+H]^+$ = 293.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.20–1.28 (m, 2H); 1.68 (dt, 2H, J = 3.0 and 14.0 Hz); 1.89 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 2.11 (s, 6H); 2.20 (dt, 2H, J = 3.1 and 13.0 Hz); 2.45 (br d, 2H, J = 13.8 Hz,); 2.85 (s, 3H); 3.23–3.28 (m, 2H); 6.85 (br d, 1H, J = 3.4 Hz); 7.02 (dd, 1H, J = 3.6 and 5.1 Hz); 7.20 (dd, 1H, J = 1.0 and 5.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 28.3 (2C); 29.8 (2C); 30.3; 31.7; 38.0 (2C); 44.3; 46.1; 58.4; 122.7; 123.6; 125.9; 145.8; 178.9.
115	3	實例 17 /烷化 / 67%	$[M+H]^+$ = 335.3, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (dt, 3H, J = 7.4 Hz); 1.20–1.35 (m, 4H); 1.44–1.53 (m, 2H); 1.61–1.73 (m, 2H); 1.87 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.10 (m, 6H); 2.20 (dt, 2H, J = 13.1 Hz); 2.44 (d, 2H, J = 2.6 and 13.6 Hz); 3.21–3.30 (m, 4H); 6.83–6.86 (m, 1H); 6.99–7.03 (m, 1H); 7.18–7.21 (m, 1H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 19.9; 28.2 (2C); 29.3; 30.4; 31.8 (2C); 37.9 (2C); 42.2; 43.7; 44.6; 58.4; 122.7; 123.6; 125.9; 145.9; 178.7.
116	3	實例 17 /烷化 / 18%	$[M+H]^+$ = 361.3, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16 (m, 4H); 1.47–1.58 (m, 2H); 1.60 –1.74(m, 6H); 1.87 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 2.11 (s, 6H); 2.12–2.25 (m, 3H); 2.45 (d, 2H, J = 13.8 Hz); 3.21 (d, 2 H, J = 7.8 Hz); 3.25–3.30 (m, 2H); 6.86 (d, 1H, J = 3.5 Hz); 7.02 (dd, 1H, J = 3.6 and 5.1 Hz); 7.20 (dd, 1H, J = 1.1 and 5.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1 (2C); 28.2; 30.3 (2C); 30.6; 31.8; 37.9 (2C); 38.0; 44.1; 44.6; 47.5; 58.5; 122.8; 123.6; 126.0; 178.8.
118	2	實例 2 /烷化/ 71%	$[M+H]^+$ = 301.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.93 (d, 2H, J = 13.0 Hz); 1.04 (dt, 2H, J = 14.0, 3.3 Hz); 1.45 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 1.71 (dd, 2H, J = 14.8, 2.6 Hz); 1.82 (dt, 2H, J = 13.6, 3.0 Hz); 2.25 (s, 6H); 2.58 (s, 2H); 2.65 (s, 3H); 3.06–3.11 (m, 2H); 7.12–7.20 (m, 3H); 7.23–7.29 (m, 2H). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 26.7; 27.9; 28.8; 29.1; 36.2; 36.8; 43.5; 45.1; 56.6; 125.5; 127.6; 130.5, 139.0; 177.7.
119	1	實例 1 /烷化/ 45%	$[M+H]^+$ = 301.3, R_t = 2.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.52–1.60 (m, 4H); 1.67–1.75 (m, 2H); 1.83–1.94 (m, 4H); 2.28 (s, 6H); 2.78 (s, 3H); 2.79 (s, 2H); 3.21–3.42 (m, 2H); 7.14–7.20 (m, 1H); 7.21–7.25 (m, 4H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 28.4; 29.4; 29.6; 32.8; 36.8; 37.4; 42.6; 46.0; 57.6; 125.7; 127.7; 130.7; 139.2; 179.0.

120	2	實例 2 /烷化/ 34%	$[M+H]^+$ = 343.3, R_t = 3.0 min	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.02 (d, 2H, J = 13.3 Hz); 1.13 (dt, 2H, J = 14.0, 3.3 Hz); 1.26 (qd, 2H, J = 14.0, 7.3 Hz); 1.39–1.48 (m, 2H); 1.58 (t, 2H, J = 7.0 Hz); 1.71–1.78 (m, 2H); 2.10 (dt, 2H, J = 13.4, 2.9 Hz); 2.30 (s, 6H); 2.61 (s, 2H); 3.11 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 3.22 (t, 2H, J = 7.2 Hz); 7.09–7.13 (m, 2H); 7.15–7.28 (m, 3H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 19.9; 27.2; 28.6; 29.3; 29.6; 36.9; 37.0; 42.1; 43.6; 44.8; 57.2; 125.6; 127.6; 127.7; 130.7; 139.5; 179.0.
121	1	實例 1 /烷化/ 35%	$[M+H]^+$ = 343.3, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.23–1.34 (m, 2H); 1.41–1.61 (m, 6H); 1.69–1.77 (m, 2H); 1.82–1.92 (m, 4H); 2.28 (s, 6H); 2.81 (s, 2H); 3.19–3.25 (m, 4H); 7.13–7.19 (m, 1H); 7.20–7.25 (m, 4H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.8; 20.0; 28.5; 29.3; 29.4; 32.7; 36.9; 37.5; 42.1; 43.1; 43.6; 57.6; 125.7; 127.8; 130.8; 139.4; 178.8.
222	2	實例 2 /烷化/ 31%	$[M+H]^+$ = 369.3, R_t = 3.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.00–1.20 (m, 6H); 1.45–1.65 (m, 8H); 1.70–1.78 (m, 2H); 2.00–2.20 (m, 3H); 2.31 (s, 6H); 2.62 (s, 2H); 3.11–3.18 (m, 4H); 7.09–7.28 (m, 5H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1; 27.1; 28.6; 29.7; 30.2; 36.9; 37.0; 44.1; 44.7; 47.5; 57.3; 125.6; 127.7; 130.7; 139.4; 179.2.
123	1	實例 1 /烷化/ 16%	$[M+H]^+$ = 369.4, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.26 (m, 2H); 1.48–1.80 (m, 13H); 1.84–1.94 (m, 3H); 2.09–2.18 (m, 1H); 2.29 (s, 6H); 2.83 (s, 2H); 3.17 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 3.26 (t, 2H, J = 6.9 Hz); 7.15–7.29 (m, 5H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1; 28.6; 29.4; 30.3; 32.7; 37.0; 37.6; 38.0; 43.2; 44.0; 47.4; 57.7; 125.7; 127.8; 130.8; 139.4; 179.0.
124	1	實例 24a /烷化/ 38%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 248.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 293.3 (70 %), R_t = 1.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.51 (m, 2H); 1.73–1.82 (m, 2H); 1.96–2.09 (m, 4H); 2.10 (s, 6H); 2.18 (s, 2H); 2.83 (s, 3H); 3.21 (s, 2H); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.7; 32.7; 32.9; 35.3; 38.0; 44.0; 59.3; 62.4; 123.4; 124.9; 126.3; 173.8.

125	1	實例 24a /烷化/ 52%	$[M+H]^+$ = 335.3, R_t = 2.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz); 1.26–1.36 (m, 2H); 1.42–1.52 (m, 4H); 1.72–1.81 (m, 2H); 1.95–2.09 (m, 4H); 2.10 (s, 6H); 2.18 (s, 2H); 3.20 (s, 2H); 3.25 (t, 2H, J = 7.3 Hz); 6.85 (dd, 1H, J = 1.1, 3.6 Hz); 7.04 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.24 (dd, 1H, J = 1.1, 5.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.8; 20.0; 29.3; 32.7; 32.8; 35.5; 38.1; 42.1; 44.3; 57.9; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 142.5; 173.5.
126	1	實例 24a /烷化/ 33%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 316.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 361.4 (70 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.26 (m, 2H); 1.42–1.59 (m, 4H); 1.60–1.82 (m, 7H); 1.97–2.17 (m, 4H); 2.12 (s, 6H); 2.19 (s, 2H); 3.19 (d, 2H, J = 7.9 Hz); 3.24 (s, 2H); 6.87 (br s, 1H); 7.03–7.07 (m, 1H); 7.23–7.28 (m, 1H). ^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.09–1.19 (m, 2H); 1.30–1.38 (m, 2H); 1.44–1.74 (m, 9H); 1.77–1.94 (m, 2H); 2.01 (s, 6H); 2.08 (s, 2H); 2.09–2.18 (m, 2H); 3.07 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 3.16 (s, 2H); 6.94 (s, 1H); 7.04–7.08 (m, 1H); 7.40–7.45 (m, 1H). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 24.6; 29.7; 32.0; 35.1; 37.3; 37.6; 38.9; 43.0; 46.3; 57.8; 58.7; 123.5; 124.7; 126.3; 143.3; 172.4.
127	2	實例 24b /烷化/ 25%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 316.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 361.4 (8 %), R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.12–1.22 (m, 2H); 1.42–1.56 (m, 4H); 1.57–1.70 (m, 4H); 1.73–1.81 (m, 2H); 2.01–2.17 (m, 5H); 2.18 (s, 6H); 2.36 (s, 2H); 3.06 (s, 2H); 3.15 (d, 2H, J = 7.8 Hz); 6.91 (br d, 1H, J = 3.4 Hz); 7.07 (dd, 1H, J = 3.6, 5.1 Hz); 7.29 (br d, 1H, 5.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1; 30.4; 32.4; 32.8; 35.6; 38.0; 38.1; 43.4; 47.4; 59.0; 124.2; 125.8; 126.5; 173.6.
128	1	實例 24a /烷化/ 61%	$[M+H]^+$ = 361.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.41–1.50 (2 H, m); 1.55–1.70 (5 H, m); 1.72–1.91 (4 H, m); 1.93–2.04 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 2.25 (1 H, td, J = 15.6 and 7.9 Hz); 3.14–3.20 (4 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.6; 28.2; 32.7; 32.8; 33.7; 34.3; 35.5; 38.1; 40.5; 44.3; 58.2; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 173.4.

129	2	實例 24b /烷化/ 50%	$[M+H]^+$ = 361.3, R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.65 (6 H, m); 1.70–1.91 (4 H, m); 1.93–2.09 (6 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.22 (1 H, td, J = 15.6 and 7.9 Hz); 2.31 (2 H, s); 3.03 (2 H, s); 3.13 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.5; 28.2; 32.7; 32.9; 33.6; 34.2; 35.5; 38.1; 40.5; 43.8; 58.7; 59.5; 123.4; 125.0; 126.2; 173.4.
130	1	實例 24a /烷化/ 58%	$[M+H]^+$ = 347.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.03–0.09 (2 H, m); 0.44–0.49 (2 H, m); 0.60–0.70 (1 H, m); 1.38–1.50 (4 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.90–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.23 (2 H, s); 3.34 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 8.6; 32.5; 32.7; 32.8; 35.5; 38.0; 42.6; 44.3; 58.5; 59.3; 123.4; 124.8; 126.3; 173.5.
131	2	實例 24b /烷化/ 38%	$[M+H]^+$ = 347.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.02 (2 H, q, J = 5.4 Hz); 0.39–0.45 (2 H, m); 0.55–0.65 (1 H, m); 1.36 (2 H, dd, J = 14.4 and 7.0 Hz); 1.42–1.51 (2 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.92–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.08 (2 H, s); 3.30 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.8 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 8.6; 32.4; 32.7; 32.9; 35.5; 38.1; 42.6; 43.9; 59.0; 59.5; 123.4; 124.9; 126.2; 173.5.
132	1	實例 24a /烷化/ 69%	$[M+H]^+$ = 347.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.49 (2 H, m); 1.63–1.78 (4 H, m); 1.85–2.09 (8 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 2.52 (1 H, td, J = 15.6 and 7.8 Hz); 3.17 (2 H, s); 3.29 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 6.84 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.4; 26.4; 32.6; 32.8; 33.9; 35.7; 38.1; 44.1; 47.8; 58.2; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 173.6.
133	2	實例 24b /烷化/ 83%	$[M+H]^+$ = 347.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.48 (2 H, m); 1.63–1.77 (4 H, m); 1.80–2.09 (8 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.47 (1 H, sept, J = 7.7 Hz); 3.01 (2 H, s); 3.25 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.4; 26.4; 32.7; 32.8; 33.9; 35.7; 38.1; 43.6; 47.8; 58.9; 59.6; 123.4; 125.0; 126.2; 173.6.

134	1	實例 24a /烷化/ 61%	$[M+H]^+$ = 333.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.18–0.23 (2 H, m); 0.49–0.55 (2 H, m); 0.83–0.94 (1 H, m); 1.44–1.52 (2 H, m); 1.74–1.83 (2 H, m); 1.90–2.08 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 3.13 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.32 (2 H, s); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 4.4 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 3.4; 9.1; 19.8; 32.7; 32.9; 35.6; 38.1; 44.2; 47.0; 58.2; 59.3; 123.4; 124.9; 126.3; 173.4.
135	2	實例 24b /烷化/ 40%	$[M+H]^+$ = 333.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.14–0.19 (2 H, m); 0.44–0.50 (2 H, m); 0.78–0.88 (1 H, m); 1.44–1.53 (2 H, m); 1.72–1.81 (2 H, m); 1.93–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 3.10 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.16 (2 H, s); 6.86 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 3.4; 9.1; 32.7; 32.9; 35.7; 38.1; 43.7; 47.0; 58.7; 59.6; 123.4; 125.0; 126.2; 173.4.
136	1	實例 24a /烷化/ 57%	$[M+H]^+$ = 377.3, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.52 (3 H, m); 1.63–1.93 (6 H, m); 1.95–2.08 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 3.20–3.27 (2 H, m); 3.28–3.41 (2 H, m); 3.67–3.74 (1 H, m); 3.75–3.88 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.1 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.6; 31.4; 32.67; 32.72; 32.74; 33.3; 35.6; 38.0; 40.0; 44.2; 58.4; 59.2; 67.7; 77.0; 123.4; 124.8; 126.2; 173.6.
137	2	實例 24b /烷化/ 53%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 332.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 377.4 (10 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.39–1.50 (3 H, m); 1.60–1.80 (4 H, m); 1.80–1.90 (2 H, m); 1.94–2.09 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 3.05–3.12 (2 H, m); 3.24–3.38 (2 H, m); 3.64–3.71 (1 H, m); 3.72–3.85 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.1 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.6; 31.4; 32.7; 32.73; 32.8; 33.2; 35.6; 39.9; 43.6; 58.9; 59.5; 67.7; 76.9; 123.4; 124.9; 126.2; 173.6.

138	1	實例 24a /烷化/ 51%	$[M+H]^+$ = 377.4, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.28–1.40 (2 H, m); 1.43–1.53 (4 H, m); 1.62–1.90 (3 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.20 (2 H, s); 3.14 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 3.23 (2 H, s); 3.35 (2 H, dt, J = 11.8 and 1.9 Hz); 3.96 (2 H, br dd, J = 11.5 and 2.6 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.3 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 4.9 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 4.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.7; 32.7; 32.8; 33.7; 35.8; 38.0; 44.1; 48.4; 59.2; 59.9; 67.5; 67.7; 123.5; 124.8; 126.3; 174.1.
139	2	實例 24b /烷化/ 45%	$[M+H]^+$ = 377.4, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.31 (2 H, ddd, J = 17.6, 11.8 and 4.4 Hz); 1.43–1.54 (4 H, m); 1.71–1.85 (3 H, m); 1.93–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.34 (2 H, s); 3.05–3.12 (4 H, m); 3.32 (2 H, dt, J = 11.7 and 2.2 Hz); 3.91–3.97 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.7; 32.7; 32.9; 33.7; 35.8; 38.1; 43.3; 48.3; 59.6; 59.9; 67.5; 123.5; 125.0; 126.3; 174.1.
140	2	實例 24b /烷化/ 42%	$[M+H]^+$ = 377.2, low UV activity	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.61 (5 H, m); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.91–2.09 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–1.26 (1 H, m); 2.32 (2 H, s); 3.05 (2 H, s); 3.24 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.32 (1 H, dd, J = 8.3 and 6.9 Hz); 3.72 (1 H, dd, J = 15.4 and 7.7 Hz); 3.79–3.90 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.7; 32.2; 32.7; 32.72; 32.9; 35.6; 36.9; 38.1; 41.3; 43.7; 58.6; 59.5; 67.8; 73.1; 123.5; 125.0; 126.2; 173.6.
141	1	實例 24a /烷化/ 49%	$[M+H]^+$ = 377.2, low UV activity	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.41–1.70 (5 H, m); 1.72–1.81 (2 H, m); 2.00–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–1.18 (2 H, m); 2.19 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.28 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.36 (1 H, dd, J = 8.3 and 6.9 Hz); 3.71–3.78 (1 H, m); 3.82–3.93 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):): 30.7; 32.2; 32.7; 32.79; 35.6; 36.1; 36.9; 38.1; 41.4; 44.2; 58.1; 59.2; 67.9; 73.1; 123.5; 124.8; 126.3; 173.6.

142	1	實例 24a /烷化/ 25%	$[M+H]^+$ = 363.2, low UV activity	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.57–1.67 (2 H, m); 1.73–1.82 (2 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.20 (2 H, s); 2.47–2.56 (1 H, m); 3.19–3.26 (3 H, m); 3.36 (1 H, dd, J = 13.6 and 7.6 Hz); 3.47 (1 H, dd, J = 8.6 and 6.3 Hz); 3.76 (1 H, td, J = 8.5 and 7.3 Hz); 3.82–3.91 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.9 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.0 and 0.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 32.6; 32.8; 35.8; 38.0; 38.1; 44.0; 45.3; 58.8; 59.2; 67.7; 71.4; 123.5; 124.8; 126.3; 174.0.
143	2	實例 24b /烷化/ 22%	$[M+H]^+$ = 363.2, low UV activity	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.51 (2 H, m); 1.52–1.62 (1 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.89–2.09 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 2.42–2.50 (1 H, m); 3.07 (2 H, s); 3.18 (1 H, dd, J = 13.7 and 7.5 Hz); 3.31 (1 H, dd, J = 13.7 and 7.6 Hz); 3.42 (1 H, dd, J = 8.6 and 6.2 Hz); 3.68–3.88 (3 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 32.7; 32.8; 35.8; 37.9; 38.1; 43.5; 45.2; 59.2; 59.5; 67.6; 71.3; 123.5; 125.0; 126.3; 174.0.
144	1	實例 24a /烷化/ 49%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 327.2 (95 %) $[M+H]^+$ = 372.2 (100 %), R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.87 (2 H, m); 1.26 (2 H, m); 1.44–1.52 (2 H, m); 1.70 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 1.76–1.84 (2 H, m); 1.96–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.21 (2 H, s); 3.31 (2 H, s); 3.48 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 0.8 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.7 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.6; 14.1; 32.6; 32.7; 35.7; 38.0; 41.2; 44.0; 59.2; 123.0; 123.4; 124.8; 126.3; 174.1.
145	2	實例 24b /烷化/ 50%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 327.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 372.2 (90 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.85 (2 H, m); 1.23 (2 H, m); 1.49 (2 H, ddd, J = 13.2, 9.1 and 4.0 Hz); 1.66 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.92–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 3.16 (2 H, s); 3.44 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.5; 14.0; 32.5; 32.7; 32.9; 35.7; 38.1; 41.1; 43.4; 59.5; 122.9; 123.5; 125.0; 126.3; 174.1.

146	1	實例 24a /烷化/ 51%	$[M+H]^+$ = 349.2, R_t = 2.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.53 (2 H, m); 1.73–1.85 (3 H, m); 1.97–2.08 (3 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.21 (2 H, d, J = 2.8 Hz); 2.41–2.52 (1 H, m); 2.62–2.70 (1 H, m); 3.34 (1 H, d, J = 10.1 Hz); 3.44–3.57 (3 H, m); 4.46–4.53 (1 H, m); 4.62–4.69 (1 H, m); 4.93–5.00 (1 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.8; 32.6; 32.64; 32.7; 35.8; 38.0; 43.8; 48.1; 59.3; 60.0; 68.5; 81.3; 123.4; 124.8; 126.2; 142.8; 174.3.
147	2	實例 24b /烷化/ 32%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 304.2, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.41–1.56 (2 H, m); 1.64–1.83 (3 H, m); 1.90–2.09 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.35 (2 H, d, J = 5.0 Hz); 2.39–2.49 (1 H, m); 2.58–2.60 (1 H, m); 3.20 (1 H, d, J = 10.0 Hz); 3.32 (1 H, d, J = 10.0 Hz); 3.42–3.53 (2 H, m); 4.41–4.48 (1 H, m); 4.59–4.65 (1 H, m); 4.90–4.97 (1 H, m); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.8; 32.66; 32.7; 32.8; 35.9; 38.1; 43.4; 48.1; 59.5; 60.4; 68.5; 81.5; 123.4; 124.9; 126.2; 142.7; 174.3.
148	1	實例 24a /烷化/ 44%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 304.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 349.3 (100 %), R_t = 2.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.50 (2 H, m); 1.67 (1 H, br s); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.93–2.09 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.16 (2 H, s); 3.17–3.25 (1 H, m); 3.59 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 4.46 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.2 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.6; 32.7; 34.1; 35.9; 38.0; 43.9; 45.4; 59.2; 75.4; 123.5; 124.8; 126.3; 174.0.
149	2	實例 24b /烷化/ 46%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 304.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 349.2 (100 %), R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.49 (2 H, m); 1.62–1.77 (3 H, m); 1.90–2.09 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.01 (2 H, s); 3.13–3.21 (1 H, m); 3.55 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 4.42 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.74 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.2 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.7; 32.8; 34.0; 35.9; 38.1; 43.2; 45.4; 59.5; 75.4; 123.5; 125.0; 126.3; 174.0.

150	1	實例 24a /烷化/ 58%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 346.3 (95 % $[M+H]^+$ = 386.3 (100 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.74–1.83 (2 H, m); 1.93–1.98 (2 H, m); 1.99–2.07 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–2.27 (6 H, m); 2.49–2.59 (2 H, m); 3.25 (2 H, s); 3.36–3.41 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.9 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.8; 32.1; 32.7; 33.8; 34.8; 35.6; 38.0; 39.0; 44.0; 58.5; 59.2; 123.4; 124.1; 124.8; 126.3; 174.0.
151	2	實例 24b /烷化/ 85%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 341.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 386.3 (85 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.52 (2 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.89–1.94 (2 H, m); 1.95–2.07 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.12–2.23 (4 H, m); 2.33 (2 H, s); 2.47–2.56 (2 H, m); 3.11 (2 H, s); 3.33–3.38 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.8; 32.1; 32.7; 32.9; 33.8; 34.8; 35.7; 38.1; 39.0; 59.0; 59.6; 123.5; 124.1; 125.0; 126.3; 174.0.
154	2	實例 153 /烷化/ 64%	$[M+H]^+$ = 307.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.51 (2 H, m); 1.66–1.79 (2 H, m); 1.82–2.09 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 2.47 (3 H, d, J = 1.1 Hz); 2.82 (3 H, s); 3.20 (2 H, s); 6.51 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 29.7; 32.6; 33.0; 35.3; 38.1; 44.1; 59.4; 60.5; 124.5; 124.9; 137.9; 173.8.
155	1	實例 152 /烷化/ 63%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 262.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 307.3 (10 %), R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.52 (2 H, m); 1.68–1.76 (2 H, m); 1.85–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.30 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.1 Hz); 2.79 (3 H, s); 3.05 (2 H, s); 6.60 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.68 (1 H, m). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 29.6; 32.6; 33.1; 35.4; 38.2; 43.3; 59.6; 61.2; 124.4; 124.9; 137.8; 173.8.
156	2	實例 153 /烷化/ 68%	$[M+H]^+$ = 349.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.25–1.36 (2 H, m); 1.43–1.52 (4 H, m); 1.68–1.77 (2 H, m); 1.85–2.10 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.1 Hz); 3.19 (2 H, s); 3.25 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.8; 15.2; 20.0; 29.3; 32.7; 32.8; 35.5; 38.1; 42.0; 44.5; 57.8; 59.4; 124.5; 124.9; 137.8; 173.6.

157	1	實例 152 /烷化/ 68%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 304.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 349.4 (10 %), R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.22–1.33 (2 H, m); 1.39–1.51 (4 H, m); 1.66–1.76 (2 H, m); 1.86–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.04 (2 H, s); 3.21 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 6.60 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.65–6.68 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 15.2; 20.0; 29.3; 32.6; 32.9; 35.6; 38.2; 42.0; 43.6; 58.7; 59.6; 124.4; 124.9; 137.8; 173.6.
158	2	實例 153 /烷化/ 13%	$[M+H]^+$ = 375.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.27 (2 H, m); 1.42–1.80 (11 H, m); 1.84–2.20 (12 H, m); 2.48 (3 H, s); 3.19 (2 H, d, J = 7.8 Hz); 3.24 (2 H, br s); 6.63 (1 H, br s); 6.70 (1 H, br s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.3; 25.1; 30.4; 32.3; 32.7; 35.5; 38.0; 47.4; 124.7; 173.6. . All the other signals could not be identified due to a low sample concentration.
159	1	實例 152 /烷化/ 32%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 330.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 375.4 (10 %), R_t = 3.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.11–1.22 (2 H, m); 1.42–1.76 (10 H, m); 1.85–1.97 (2 H, m); 2.00–2.09 (3 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.06 (2 H, s); 3.15 (2 H, d, J = 7.8 Hz); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.65–6.68 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 25.1; 30.4; 32.6; 32.9; 35.7; 38.0; 38.2; 43.5; 47.4; 59.1; 59.7; 126.4; 125.0; 137.8; 173.8.
160	1	實例 152 /烷化/ 66%	$[M+H]^+$ = 347.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.12–0.18 (2 H, m); 0.43–0.49 (2 H, m); 0.77–0.87 (1 H, m); 1.43–1.52 (2 H, m); 1.68–1.77 (2 H, m); 1.85–2.08 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.45 (3 H, s); 3.08 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.14 (2 H, s); 6.60 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 6.65–6.69 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 3.4; 9.0; 15.2; 32.5; 32.9; 35.6; 38.1; 43.5; 46.9; 58.8; 59.6; 124.4; 124.9; 137.8; 173.4.
161	1	實例 152 /烷化/ 69%	$[MH-HNMe_2]^+$ = 316.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 361.3 (10 %), R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40–1.49 (2 H, m); 1.65–1.75 (4 H, m); 1.80–2.10 (8 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.30 (2 H, s); 2.42–2.51 (1 H, m); 2.47 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.01 (2 H, s); 3.25 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 18.4; 18.5; 24.8; 26.4; 26.5; 32.6; 32.8; 33.9; 35.7; 38.2; 43.4; 47.8; 59.0; 59.7; 124.4; 124.9; 137.8; 173.7.

163	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 87%	$[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.93 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.27–1.42 (4 H, m); 1.45–1.53 (2 H, m); 1.70–1.78 (2 H, m); 1.85–2.20 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.13 (2 H, s); 2.14–2.25 (2 H, m); 3.23 (2 H, s); 3.26 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.8; 20.0; 29.4; 30.2; 32.9; 35.7; 38.0; 42.1; 44.6; 57.9; 60.2; 126.7; 127.4; 127.8; 173.6.
164	1	實例 431/烷化/ 61%	$[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.22–1.46 (6 H, m); 1.66–1.75 (2 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.31 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.97 (2 H, s); 3.20 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.7; 20.0; 29.3; 30.1; 30.11; 30.2; 30.25; 32.9; 33.0; 35.8; 38.0; 41.9; 43.6; 58.9; 60.5; 126.6; 126.7; 127.6; 127.7; 136.4; 173.6.
165	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 26%	$[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.14–1.27 (2 H, m); 1.33–1.43 (2 H, m); 1.50–1.80 (9 H, m); 1.90–2.20 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.08–2.20 (4 H, m); 3.19 (2 H, d, J = 7.8 Hz); 3.26 (2 H, s); 7.27–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1; 30.2; 30.5; 32.8; 35.8; 38.0; 38.1; 44.5; 47.4; 58.3; 60.1; 126.7; 127.4; 127.7; 173.8.
166	1	實例 431 烷化/ 27%	$[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.10–1.20 (2 H, m); 1.30–1.40 (2 H, m); 1.42–1.75 (8 H, m); 1.84–2.20 (3 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.10–2.30 (2 H, br s); 2.35 (2 H, s); 3.00 (2 H, s); 3.11 (2 H, d, J = 7.8 Hz); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1; 30.0; 30.2; 30.3; 33.0; 35.9; 37.9; 38.0; 43.6; 47.3; 59.2; 60.4; 126.6; 127.5; 127.7; 173.7.
167	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 58%	$[M+H]^+$ = 369.4, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.30–1.39 (2 H, m); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.13–2.25 (2 H, m); 2.16 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 4.62 (2 H, s); 6.95–6.98 (2 H, m); 7.23–7.30 (4 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.2; 32.7; 35.7; 38.0; 41.0; 44.6; 56.9; 60.1; 125.5; 126.72; 126.74; 126.8; 127.4; 127.8; 139.0; 173.4.

167	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 45%	$[M+H]^+$ = 341.4, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.03–0.09 (2 H, m); 0.43–0.49 (2 H, m); 0.59–0.70 (1 H, m); 1.33–1.45 (4 H, m); 1.69–1.78 (2 H, m); 1.85–2.01 (2 H, m); 2.03 (6 H, d, J = 1.3 Hz); 2.13 (2 H, s); 2.15–2.26 (2 H, m); 3.26 (2 H, s); 3.34 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.27–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.7; 8.9; 30.6; 32.8; 33.4; 36.0; 38.3; 43.0; 44.9; 58.6; 60.4; 127.0; 127.7; 128.0; 173.9.
168	1	實例 431 /烷化/ 50%	$[M+H]^+$ = 341.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.01–0.04 (2 H, m); 0.38–0.44 (2 H, m); 0.54–0.64 (1 H, m); 1.30–1.40 (4 H, m); 1.66–1.76 (2 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.16–2.32 (2 H, m);); 2.36 (2 H, s); 3.01 (2 H, s); 3.38 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 8.6; 30.1; 32.4; 33.1; 35.8; 38.1; 42.6; 43.7; 59.2; 60.6; 126.6; 127.6; 127.7; 173.6.
169	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 64%	$[M+H]^+$ = 341.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.65–1.79 (5 H, m); 1.85–1.95 (3 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.03–2.09 (2 H, m); 2.12 (2 H, s); 2.12–2.27 (2 H, m); 2.53 (1 H, td, J = 15.6, 7.8 Hz); 3.20 (2 H, s); 3.29 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 7.26–7.30 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.4; 26.4; 30.3; 32.8; 34.0; 35.8; 38.0; 44.3; 47.9; 58.1; 60.1; 126.7; 127.4; 127.7; 173.7.
170	1	實例 431 /烷化/ 45%	$[M+H]^+$ = 341.5, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.30–1.40 (2 H, m); 1.60–1.73 (4 H, m); 1.80–2.02 (6 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.33 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.45 (1 H, td, J = 15.6, 7.8 Hz); 2.95 (2 H, s); 3.24 (2 H, d, J = 7.6 Hz); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.3; 26.3; 30.1; 33.0; 33.8; 36.0; 38.1; 43.5; 47.8; 59.3; 60.5; 126.6; 127.6; 127.7; 173.7.
171	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 56%	$[M+H]^+$ = 327.4, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.18–0.23 (2 H, m); 0.49–0.55 (2 H, m); 0.83–0.94 (1 H, m); 1.35–1.43 (2 H, m); 1.71–1.79 (2 H, m); 1.85–2.02 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.13 (2 H, s); 2.16–2.30 (2 H, m); 3.13 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.35 (2 H, s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 3.4; 9.1; 30.3; 32.9; 35.8; 38.0; 44.6; 47.0; 57.9; 60.2; 126.7; 127.5; 127.7; 173.4.

172	1	實例 431 /烷化/ 58%	$[M+H]^+$ = 327.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.11–0.16 (2 H, m); 0.42–0.47 (2 H, m); 0.75–0.85 (1 H, m); 1.32–1.41 (2 H, m); 1.67–1.76 (2 H, m); 1.87–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.33 (2 H, m); 2.36 (2 H, s); 3.05–3.10 (4 H, m); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 3.3; 9.0; 30.1; 33.0; 35.9; 38.0; 43.5; 46.9; 59.0; 60.4; 126.6; 127.5; 127.7; 173.4.
173	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 60%	$[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.42 (2 H, m); 1.56–1.68 (5 H, m); 1.68–2.02 (6 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.04–2.10 (2 H, m); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.30 (2 H, m); 3.14–3.20 (2 H, m); 3.22 (2 H, s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.6; 28.2; 30.2; 32.9; 33.7; 34.3; 35.6; 38.0; 40.5; 44.6; 58.0; 60.1; 126.7; 127.4; 127.7; 173.5.
174	1	實例 431 /烷化/ 51%	$[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 3.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.31–1.40 (2 H, m); 1.47–1.53 (4 H, m); 1.66–1.85 (5 H, m); 1.88–2.02 (3 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.14–2.30 (3 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.97 (2 H, s); 3.08–3.14 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.5; 28.2; 30.1; 33.1; 33.6; 34.2; 35.8; 38.1; 40.4; 43.7; 59.0; 60.5; 126.6; 127.6; 127.7; 173.5.
175	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 47%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 321.3 (20 %) $[M+H]^+$ = 366.3 (100 %), R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.87 (2 H, dd, J = 5.1 Hz); 1.26 (2 H, dd, J = 5.0 Hz); 1.35–1.44 (2 H, m); 1.71 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 1.74–1.82 (2 H, m); 2.03 (8 H, s); 2.10–2.21 (4 H, s); 3.35 (2 H, s); 3.48 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 7.29 (3 H, d, J = 7.5 Hz); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.6; 14.1; 30.1; 32.6; 32.9; 35.8; 38.0; 41.2; 44.2; 58.9; 60.1; 123.0; 126.7; 127.4; 127.7; 174.2.
176	1	實例 431 /烷化/ 54%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 321.3 (25 %) $[M+H]^+$ = 366.3 (100 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.84 (2 H, dd, J = 5.2 Hz); 1.22 (2 H, dd, J = 4.9 Hz); 1.34–1.42 (2 H, m); 1.65 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 1.69–1.77 (2 H, m); 1.87–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.18–2.33 (2 H, m); 2.37 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.42 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.5; 14.0; 30.1; 32.5; 33.1; 36.0; 38.0; 41.1; 43.4; 59.9; 60.5; 122.9; 126.7; 127.6; 127.8; 174.2.

177	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 58%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 335.3 (12 %) $[M+H]^+$ = 380.3 (100 %), R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.43 (2 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.93–1.98 (2 H, m); 1.99–2.07 (3 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.11–2.25 (7 H, m); 2.49–2.58 (2 H, m); 3.29 (2 H, s); 3.37–3.41 (2 H, m); 7.27–7.30 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.8; 30.1; 32.1; 32.9; 33.8; 34.9; 35.8; 38.0; 39.0; 44.3; 58.3; 60.2; 124.1; 126.8; 127.4; 127.8; 174.0.
178	1	實例 431 /烷化/ 65%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 335.3 (20 %) $[M+H]^+$ = 380.3 (100 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.68–1.76 (2 H, m); 1.87–1.92 (2 H, m); 1.94–2.32 (8 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.37 (2 H, s); 2.46–2.55 (2 H, m); 3.04 (2 H, s); 3.30–3.36 (2 H, m); 7.28–7.32 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.8; 30.1; 32.1; 33.1; 33.8; 34.8; 36.0; 38.1; 39.0; 43.4; 59.3; 60.5; 124.1; 126.7; 127.6; 127.8; 174.1.
179	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 83%	$[M+H]^+$= 357.3 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 312.3 (92 %), R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37–1.43 (2 H, m); 1.49–1.59 (1 H, m); 1.72–1.81 (4 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.03–2.09 (5 H, m, overlapped); 2.18 (2 H, s); 2.12–2.22 (2 H, m, overlapped); 3.44 (2 H, s); 3.46 (2 H, s); 4.09 (1 H, s); 7.27–7.31 (3 H, m); 7.37–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 11.9; 30.1; 32.7; 34.5; 36.7; 38.0; 44.1; 51.7; 61.3; 75.6; 126.9; 127.4; 127.8; 176.3.
180	1	實例 431 /烷化/ 63%	$[M+H]^+$= 357.3 (43 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 312.3 (100 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.43 (2 H, m); 1.45–1.50 (1 H, m); 1.67–1.77 (4 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.00–2.08 (5 H, m, overlapped); 2.11–2.33 (2 H, m); 2.41 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.38 (2 H, s); 4.06 (1 H, br s); 7.28–7.30 (3 H, m); 7.36–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 11.9; 30.1; 32.9; 34.5; 36.8; 38.1; 43.2; 51.6; 62.3; 75.6; 126.7; 127.6; 127.8; 176.3.
181	2	實例 21/烷化/ 78%	$[M+H]^+$ = 345.4, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23 (6 H, s); 1.36–1.46 (2 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.90–2.01 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.04–2.16 (2 H, m); 2.18 (2 H, s); 3.26 (2 H, s); 3.45 (2 H, s); 3.53 (1 H, br s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.6; 29.9; 30.0; 32.7; 35.8; 36.3; 37.9; 43.9; 55.0; 60.0; 61.4; 71.9; 126.6; 127.3; 127.6; 136.3; 174.6; 175.7.

182	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 55%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 328.3 (72 %) $[M+H]^+$ = 373.4 (100 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18 (6 H, s); 1.32–1.41 (2 H, m); 1.64–1.69 (2 H, m); 1.70–1.77 (2 H, m); 1.91–2.01 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.11 (2 H, s); 2.13–2.27 (2 H, m); 3.20 (3 H, s); 3.25 (2 H, s); 3.29–3.34 (2 H, m); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.9; 30.2; 32.9; 35.7; 36.7; 38.0; 38.2; 44.6; 49.2; 58.0; 60.2; 73.6; 126.7; 127.4; 127.7; 173.4.
183	1	實例 431 /烷化/ 82%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 328.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 373.4 (75 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.14 (6 H, s); 1.31–1.40 (2 H, m); 1.57–1.62 (2 H, m); 1.67–1.74 (2 H, m); 1.90–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.14–2.29 (2 H, m); 2.34 (2 H, s); 3.00 (2 H, s); 3.15 (3 H, s); 3.23–3.29 (2 H, m); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.8; 30.1; 33.0; 35.8; 36.8; 38.1; 38.1; 43.7; 49.1; 59.1; 60.5; 73.5; 126.6; 127.6; 127.7; 173.5.
184	2	實例 162 步驟 3 /烷化/ 47%	$[M+H]^+$ = 385.4 $[MH–HNMe_2]^+$ = 340.3, R_t = 2.5 min.	1H–NMR ($CDCl_3$) 1.32–1.44 (2 H, m); 1.52–1.66 (1 H, m); 1.69–1.80 (3 H, m); 1.82–1.93 (4 H, m); 1.94– 2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.07–2.18 (5 H, m); 2.19–2.31 (1 H, m); 3.15 (3 H, s); 3.23–3.30 (4 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.34–7.43 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.4; 30.2; 31.3; 31.8; 32.9; 35.6; 37.8; 38.0; 44.7; 49.3; 58.3; 60.2; 78.2; 126.7; 127.4; 127.7; 173.4.
185	1	實例 431 /烷化/ 54%	$[M+H]^+$= 385.4 $[MH–HNMe_2]^+$ = 340.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 1.32–1.41 (2 H, m); 1.54 (1 H, dq, J = 11.6 and 8.9 Hz); 1.66–1.75 (3 H, m); 1.76–1.89 (4 H, m); 1.91–2.01 (2 H, m); 2.03–2.13 (8 H, m); 2.16–2.30 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 3.02 (2 H, s); 3.11 (3 H, s); 3.21 (2 H, ddd, J = 15.9, 7.9 and 5.1 Hz); 7.25–7.32 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.4; 30.1; 31.2; 31.9; 33.1; 35.8; 37.7; 38.1; 43.7; 49.3; 59.4; 60.5; 78.2; 126.6; 127.6; 127.7; 136.4; 173.5.

188	1	實例 71/醯化/57%	$[M+H]^+$ = 371.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.34 (2 H, m); 1.50–1.68 (5 H, m); 1.78–1.98 (2 H, m); 2.01 and 2.03 (6 H, 2 s); 2.10–2.23 (2 H, m); 2.29–2.40 (3 H, m); 2.64–2.76 (1 H, m); 3.31 (1 H, s); 3.36–3.47 (4 H, m); 3.70–3.78 (1 H, m); 3.81–3.89 (1 H, m); 3.93–4.00 (1 H, m); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.33–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.0; 30.8; 31.1; 31.2; 31.4; 32.3; 35.3; 35.33; 35.8; 37.5; 38.0; 38.04; 38.06; 38.5; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.2; 56.4; 60.7; 67.6; 73.29; 73.31; 126.5; 126.7; 127.5; 127.6; 127.65; 127.7; 135.6; 137.4; 170.39; 170.4.
189	1	實例 71/醯化/35%	$[M+H]^+$ = 343.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22–1.35 (2 H, m); 1.54–1.67 (4 H, m); 1.70–2.02 (2 H, m); 2.03 and 2.04 (6 H, 2 s); 2.05–2.36 (2 H, m); 3.09 (1.2 H, s); 3.20 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.43 (0.8 H, s); 3.49 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.87–3.98 (1 H, m); 4.73–4.83 (2 H, m); 4.91–4.96 (2 H, m); 7.26–7.34 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 30.8; 31.0; 31.4; 35.5; 38.0; 38.1; 38.3; 38.5; 40.4; 42.3; 44.16; 44.2; 55.4; 55.7; 60.7; 73.03; 73.04; 126.5; 126.8; 127.5; 127.6; 127.7; 127.8; 169.6; 169.7.
190	1	實例 71/醯化/66%	$[M+H]^+$ = 359.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25–1.35 (2 H, m); 1.41 and 1.42 (6 H, 2 s); 1.49 (1 H, t, J = 7.4 Hz); 1.55–1.70 (3 H, m); 1.85–2.03 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.16–2.34 (2 H, m); 3.18 (1 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.46 (0.6 H, s); 3.50 (1.4 H, t, J = 7.2 Hz); 3.66 (1.4 H, s); 3.71 (0.6 H, t, J = 7.0 Hz); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.1; 30.2; 30.6; 30.8; 31.7; 34.6; 38.0; 38.1; 38.8; 42.6; 45.3; 45.7; 51.5; 51.6; 56.6; 57.4; 60.8; 79.5; 79.8; 126.5; 126.6; 127.5; 127.6; 127.68; 127.7; 172.6; 172.9.
191	1	實例 85/還原/100%	$[M+H]^+$ = 327.4, R_t = 1.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.01–0.06 (2 H, m); 0.38–0.44 (2 H, m); 0.66 (1 H, m); 1.22–1.32 (2 H, m); 1.34–1.48 (4 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.76–1.94 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.26 (2 H, br s); 2.44–2.52 (6 H, m); 7.22–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 9.2; 31.0; 34.1; 34.6; 38.1; 38.3; 41.0; 53.9; 56.9; 60.4; 65.6; 70.6; 126.4; 127.4; 127.6; 136.9.

192	1	實例 86/還原/ 88%	$[M+H]^+$ = 341.4, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22–1.33 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.54–1.72 (6 H, m); 1.74–1.92 (4 H, m); 1.95–2.08 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.20–2.32 (5 H, m); 2.41–2.50 (4 H, m); 7.22–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.7; 28.2; 31.1; 34.5; 34.7; 36.0; 38.1; 41.0; 53.8; 54.7; 65.5; 70.6; 126.4; 127.4; 127.6; 136.8.
193	1	實例 84/還原/ 69%	$[M+H]^+$= 343.4, R_t = 0.5 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.14–1.24 (2 H, m); 1.30 (1 H, t, J = 7.0 Hz); 1.36 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.40–1.47 (1 H, m); 1.57–1.67 (4 H, m); 1.90 (6 H, s); 1.82–1.92 (2 H, m, overlapped); 1.94–2.03 (4 H, m); 2.448 (2 H, s); 2.453 (2 H, s); 2.53–2.57 (2 H, m); 4.58 (1 H, br s); 7.21–7.25 (1 H, m); 7.30–7.37 (4 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 12.0; 26.8; 30.3; 33.8; 33.8; 37.7; 40.7; 54.4; 63.2; 73.4; 126.1; 127.2; 127.3.
194	1	實例 71/還原胺化/ 56%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 321.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 366.4 (80 %), R_t = 0.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.32 (2 H, m); 1.46 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.63–1.70 (2 H, m); 1.79–1.95 (4 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.05–2.22 (4 H, m); 2.23–2.34 (2 H, m); 2.48–2.55 (8 H, m); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.34–7.39 (2 H, m); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 17.0; 31.1; 32.3; 34.5; 36.7; 38.1; 41.3; 50.8; 52.6; 53.4; 53.8; 60.6; 65.6; 124.5; 126.5; 127.6; 127.7.
195	1	實例 71/醯化/ 49%	$[M+H]^+$ = 369.4, R_t = 3.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.35 (2 H, m); 1.51–1.68 (6 H, m); 1.69–1.76 (3 H, m); 1.78–1.99 (4 H, m); 2.03 and 2.05 (6 H, 2 s); 2.06–2.17 (3 H, m); 2.18–2.40 (3 H, m); 3.32 (1 H, s); 3.32–3.49 (3 H, m); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.28; 18.3; 27.97; 28.0; 30.0; 30.9; 31.2; 31.5; 32.0; 32.1; 32.5; 35.71; 35.74; 36.0; 37.6; 38.0; 38.1; 40.3; 42.3; 43.9; 45.0; 55.2; 56.4; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.67; 127.8; 171.98; 172.0.
196	1	實例 189/還原/ 23%	$[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20–1.30 (2 H, m); 1.41 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.58–1.70 (2 H, m); 1.79–1.99 (2 H, m); 2.01 (6 H, s); 2.10–2.30 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 2.43 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.72 (1 H, s); 2.74 (1 H, s); 3.12–3.22 (1 H, m); 4.41 (2 H, dd, J = 6.2 and 6.2 Hz); 4.77 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.0 Hz); 7.22–7.39 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.0; 34.5; 34.7; 38.0; 41.2; 53.7; 59.9; 60.4; 65.7; 76.5; 126.4; 126.5; 127.5; 127.6; 127.7.

197	I	實例 71/醯化/ 76%	$[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.02–0.09 (2 H, m); 0.38–0.46 (2 H, m); 0.65–0.78 (1 H, m); 1.24–1.35 (2 H, m); 1.50–1.70 (6 H, m); 1.80–2.00 (2 H, m); 2.02 and 2.04 (6 H, 2 s); 2.16–2.26 (1 H, m); 2.28–2.40 (3 H, m); 3.32 (1 H, s); 3.40 (1 H, s); 3.45 (2 H, dt, J = 7.3 and 1.9 Hz); 7.25–7.32 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.41; 4.45; 10.5; 10.71; 10.76; 28.5; 30.0; 30.1; 30.5; 30.9; 31.2; 31.4; 34.4; 34.8; 35.9; 37.6; 38.0; 38.1; 40.4; 42.3; 43.9; 45.0; 55.2; 56.4; 60.8; 126.5; 126.7; 127.6; 127.62; 127.66; 127.7; 137.4; 171.87; 171.92.
198	I	實例 71/醯化/ 92%	$[M+H]^+$ = 352.3, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32 (1 H, dd, J = 10.6 and 3.1 Hz); 1.35 (1 H, dd, J = 10.6 and 3.1 Hz); 1.45–1.54 (2 H, m); 1.56–1.74 (6 H, m); 1.85–2.01 (2 H, m); 2.02 and 2.04 (6 H, 2 s); 2.16–2.35 (2 H, m); 3.41 (0.8 H, s); 3.48 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.73 (1.2 H, s); 3.87 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.2; 13.7; 16.2; 16.6; 30.2; 30.7; 30.8; 31.2; 35.1; 37.6; 38.0; 38.04; 40.1; 42.7; 45.6; 46.0; 57.2; 57.4; 60.7; 120.0; 120.2; 126.6; 126.7; 127.4; 127.5; 127.71; 127.73; 136.0; 137.0; 162.8; 163.0.
199	I	實例 71/醯化/ 84%	$[M+H]^+$ = 366.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.28–1.37 (2 H, m); 1.56–1.74 (5 H, m); 1.88–2.00 (2 H, m); 2.028 and 2.03 (6 H, 2 s); 2.17–2.33 (3 H, m); 2.53–2.69 (2 H, m); 2.73–2.82 (2 H, m); 3.38 (1.2 H, s); 3.45 (0.8 H, s); 3.49–3.55 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.47; 16.5; 30.3; 30.5; 30.56; 30.6; 30.7; 31.4; 34.9; 37.7; 38.0; 38.05; 38.8; 38.98; 40.0; 42.9; 44.9; 45.5; 56.4; 56.9; 60.7; 120.8; 120.9; 126.6; 126.7; 127.5; 127.6; 127.71; 127.75; 137.0; 164.4; 164.7.
200	I	實例 71/還原胺化/ 51%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 307.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 352.4 (82 %), R_t = 0.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.79–0.83 (2 H, m); 1.20–1.23 (2 H, m); 1.24–1.32 (2 H, m); 1.45 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.60–1.70 (4 H, m); 1.77–1.92 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.16–2.34 (2 H, m); 2.47 (2 H, s); 2.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.62–2.67 (2 H, m); 7.23–7.32 (3 H, m); 7.34–7.39 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 8.2; 13.9; 31.1; 34.3; 34.5; 38.1; 41.3; 53.8; 54.5; 60.5; 65.5; 123.3; 126.4; 126.5; 127.7.

201	1	實例 188/還原/ 20%	$[M+H]^+$ = 357.4, R_t = 1.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.32 (2 H, m); 1.45 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.49–1.62 (3 H, m); 1.62–1.70 (2 H, m); 1.80–1.93 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.03–2.09 (1 H, m); 2.15–2.31 (3 H, m); 2.34–2.45 (2 H, m); 2.45 (2 H, s); 2.48 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.33 (1 H, t, J = 7.9 Hz); 3.74 (1 H, dd, J = 15.4 and 7.9 Hz); 3.84 (1 H, dt, J = 8.2 and 4.7 Hz); 3.89–3.95 (1 H, m); 7.23–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.1; 32.4; 32.5; 34.6; 37.8; 38.0; 38.5; 41.08; 53.8; 55.8; 60.5; 65.6; 67.8; 73.4; 126.4; 127.5; 127.7; 136.6.
202	1	實例 190/還原/ 10%	$[M+H]^+$ = 345.4, R_t = 2.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16 (6 H, s); 1.22–1.30 (2 H, m); 1.40 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.63–1.70 (2 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.30 (2 H, m); 2.43 (2 H, s); 2.57 (2 H, s); 2.60 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.21 (3 H, s); 7.23–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 23.6; 30.9; 31.0; 34.2; 38.1; 41.5; 49.3; 55.4; 60.7; 64.5; 67.3; 75.9; 126.4; 127.5; 127.8.
203	1	實例 195/還原/ 67%	$[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22–1.32 (2 H, m); 1.34–1.48 (6 H, m); 1.52–1.70 (4 H, m); 1.74–1.90 (4 H, m); 1.98–2.01 (1 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.04–2.08 (1 H, m); 2.19–2.38 (5 H, m); 2.46 (2 H, s); 2.48 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 7.23–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.4; 26.5; 28.3; 31.1; 34.7; 35.0; 36.1; 38.1; 38.4; 41.1; 53.9; 57.1; 60.5; 65.5; 126.4; 127.3; 127.7.
204	1	實例 197/還原/ 72%	$[M+H]^+$ = 341.4, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): -0.02–0.03 (2 H, m); 0.37–0.43 (2 H, m); 0.60–0.70 (1 H, m); 1.18–1.52 (4 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.54–1.70 (4 H, m); 1.75–1.95 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.35 (2 H, m); 2.37–2.43 (2 H, m); 2.45–2.51 (4 H, m); 7.24–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.4; 10.8; 28.4; 28.9; 31.1; 32.8; 33.7; 34.7; 38.1; 38.3; 41.1; 53.9; 56.8; 56.9; 60.5; 65.6; 126.4; 127.5; 127.7.
205	1	實例 71/醯化/ 59%	$[M+H]^+$= 343.3 (99 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 298.3 (100 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.73–0.81 (2 H, m); 0.91–0.97 (2 H, m); 1.14–1.24 (2 H, m); 1.49 (1 H, t, J = 6.9 Hz); 1.54–1.64 (3 H, m); 1.92 (6 H, s); 1.93–2.13 (4 H, m, overlapped); 3.20 (0.8 H, s); 3.26–3.30 (1.2 H, m, overlapped by the water signal); 3.63 (1.2 H; s); 3.74–3.78 (0.8 H, m); 6.02 (0.3 H, s); 6.08 (0.7 H, s); 7.23–7.28 (1 H, m); 7.32–7.39 (4 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 13.9; 14.1; 29.1; 30.4; 30.7; 33.9; 36.6; 37.7; 41.6; 44.7; 45.2; 55.4; 56.9; 59.9; 126.2; 127.2; 127.4; 170.5.

206	1	實例 205/還原/ 85%	$[M+H]^+$= 329.3 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 284.3 (58 %), R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.37 (2 H, dd, J = 6.7 and 4.6 Hz); 0.54 (2 H, dd, J = 6.9 and 4.6 Hz); 1.16–1.23 (2 H, m); 1.38 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.60–1.66 (2 H, m); 1.86–2.08 (4 H, m, overlapped); 1.91 (6 H, s), 2.41 (2 H, s); 2.44 (2 H, s); 2.51–2.53 (2 H, m, overlapped by the DMSO signal); 4.82 (1 H, s); 7.21–7.26 (1 H, m); 7.30–7.38 (4 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 12.1; 30.4; 34.0; 37.7; 40.6; 52.8; 53.6; 54.8; 59.5; 63.1; 126.1; 127.2; 127.4.
207	1	實例 66/還原/ 73%	[M+1]+= 349.3 (43 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 304.3 (100 %), R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.25–1.31 (2 H, m); 1.40–1.47 (4 H, m); 1.57–1.67 (4 H, m); 1.86–2.02 (6 H, m, overlapped); 1.99 (6 H, s); 2.42 (2 H, s); 2.44 (2 H, s); 2.56 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 4.57 (1 H, br s); 6.91 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.2 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.40 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 12.0; 26.8; 32.9; 33.6; 34.8; 37.7; 40.4; 54.5; 58.7; 63.1; 73.4; 123.4; 124.6; 126.2.
208	1	實例 18/還原胺化/ 40%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 327.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 372.3 (15 %), R_t = 0.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.2, 9.8 and 3.5 Hz); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.86–1.97 (4 H, m); 1.98–2.21 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.45 (2 H, s); 2.47–2.56 (6 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 17.0; 32.3; 33.7; 34.3; 34.5; 36.7; 38.1; 41.0; 52.6; 53.9; 59.6; 65.7; 123.3; 124.4; 124.9; 126.1.
209	1	實例 18/醯化/ 49%	$[M+H]^+$= 349.3 (3 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 304.2 (100 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.72–0.80 (2 H, m); 0.91–0.97 (2 H, m); 1.24–1.35 (2 H, m); 1.54–1.69 (4 H, m); 1.93–1.99 (4 H, m); 2.01 (6 H, s); 3.17 (0.8 H, s); 3.28–3.37 (1.2 H, m, overlapped by the water signal); 3.61 (1.2 H; s); 3.75–3.82 (0.8 H, m); 6.06 (1 H, br s); 6.94 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.06 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.42 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 13.9; 14.1; 30.3; 30.4; 32.5; 33.5; 37.7; 41.4; 44.7; 45.3; 57.1; 59.1; 123.6; 124.8; 126.3; 170.5.

210	1	實例 209/還原/ 69%	$[M+H]^+$= 335.3 (40 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 290.3 (100 %), R_t = 0.2 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 0.36 (2 H, dd, J = 6.7 and 4.6 Hz); 0.54 (2 H, dd, J = 6.9 and 4.6 Hz); 1.26–1.32 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.62–1.68 (2 H, m); 1.83–1.97 (4 H, m); 1.99 (6 H, s), 2.41 (4 H, s); 2.51–2.55 (2 H, m, overlapped by the DMSO signal); 4.82 (1 H, s); 6.91 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.40 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 12.6; 33.4; 34.2; 36.9; 38.2; 40.9; 53.2; 54.2; 59.2; 63.5; 123.9; 125.2; 126.7.
211	1	實例 18/還原胺化/ 45%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 313.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 358.3 (10 %), R_t = 0.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.79–0.83 (2 H, m); 1.19–1.23 (2 H, m); 1.38 (2 H, ddd, J = 13.3, 9.9 and 3.5 Hz); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.60–1.65 (2 H, m); 1.66–1.73 (2 H, m); 1.84–1.97 (2 H, m); 2.04–2.18 (8 H, m); 2.43 (2 H, s); 2.59 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.61–2.67 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 8.2; 13.9; 33.7; 34.3; 37.8; 38.1; 41.0; 53.9; 54.4; 59.6; 65.7; 123.2; 123.3; 124.9; 126.1; 143.2.
212	1	實例 18/醯化/ 33%	$[M+H]^+$ = 363.3, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.46 (2 H, m); 1.59–1.80 (5 H, m); 1.83–2.07 (3 H, m); 2.08 and 2.12 (6 H, 2 s); 2.66 (2 H, dd, J = 7.8 and 2.5 Hz); 3.30 (1.2 H, s); 3.33 (0.8 H, s); 3.36–3.50 (3 H, m); 4.40 (0.8 H, dd, J = 6.3 and 2.5 Hz); 4.41 (1.2 H, dd, J = 6.3 and 2.5 Hz); 4.88 (1.2 H, dd, J = 6.3 and 1.4 Hz); 4.90 (0.8 H, dd, J = 6.3 and 1.4 Hz); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19.8; 31.1; 31.2; 31.5; 31.6; 32.8; 33.0; 33.4; 35.4; 38.03; 38.07; 38.09; 38.2; 38.5; 40.1; 42.1; 43.9; 45.0; 55.4; 56.4; 59.8; 77.5; 77.54; 123.3; 123.6; 124.9; 125.1; 126.1; 126.4; 169.58; 169.64.
215	2	實例 24b /烷化/ 79%	$[MH–NHMe_2]^+$= 318.2 , R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.44–1.54 (4 H, m); 1.68–1.81 (4 H, m); 1.98–2.08 (6 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.37 (2 H, s); 3.27 (2 H, s); 3.39 (2 H, s); 4.03 (1 H, br. s);); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 11.9; 30.3; 32.7; 34.5; 36.5; 38.1; 43.3; 51.5; 59.5; 60.4; 75.6; 123.5; 125.0; 126.3; 176.2.

216	1	實例 24a /烷化/ 81%	[M+1]+= 363.3 (61 %) [MH–$NHMe_2$]$^+$= 318.3 (100 %), R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.46–1.58 (4 H, m); 1.71–1.83 (4 H, m); 2.04–2.09 (6 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 3.42 (2 H, s); 3.43 (2 H, s); 4.07 (1 H, br s);); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 11.9; 32.5; 32.8; 34.5; 36.5; 38.1; 43.8; 51.6; 59.3; 75.6; 123.5; 124.9; 126.3; 176.2.
217	1	實例 24a /烷化/ 52%	[M+H]$^+$ = 391.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.47 (2 H, ddd, J = 13.1, 7.6 and 4.9 Hz); 1.54–1.64 (1 H, m); 1.72–1.80 (3 H, m); 1.83–1.93 (4 H, m); 1.99–2.13 (12 H, m); 2.17 (2 H, s); 3.15 (3 H, s); 3.22–3.30 (4 H, m); 6.85 (1 H, d, J = 2.9 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.25 (1 H, d, J = 4.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.4; 31.2; 31.8; 32.7; 32.8; 35.4; 37.7; 38.0; 44.3; 49.3; 58.3; 59.3; 78.2; 123.4; 124.9; 126.3; 173.3.
218	2	實例 24b /烷化/ 47%	[M+H]$^+$ = 391.4, [M–$HNMe_2$]$^+$ = 346.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.52–1.62 (1 H, m); 1.68–1.90 (7 H, m); 1.98–2.14 (12 H, m); 2.31 (2 H, s); 3.09 (2 H, s); 3.12 (3 H, s); 3.23 (2 H, ddd, J = 16.0, 7.9 and 5.1 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.4; 31.2; 31.9; 32.7; 32.9; 35.5; 37.8; 38.1; 43.8; 49.3; 59.1; 59.5; 78.2; 123.5; 125.0; 126.2; 173.4.
219	2	實例 24b /烷化/ 54%	[MH–$HNMe_2$]$^+$ = 334.2 (100 %) [M+H]$^+$ = 379.3 (2 %), R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.14 (6 H, s); 1.41–1.49 (2 H, m); 1.58–1.63 (2 H, m); 1.69–1.78 (2 H, m); 1.93–2.08 (4 H, m); 2.09 (6 H, s), 2.30 (2 H, s); 3.06 (2 H, s); 3.15 (3 H, s); 3.25–3.30 (2 H, m); 6.83–6.85 (1 H, m); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22–7.24 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.8; 32.7; 32.8; 35.5; 36.8; 38.1; 38.2; 43.7; 49.1; 58.7; 59.5; 73.5; 123.4; 124.9; 126.2; 142.9; 173.4.
220	1	實例 24a /烷化/ 70%	[MH–$HNMe_2$]$^+$ = 334.2 (100 %) [M+H]$^+$ = 379.3 (55 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.17 (6 H, s); 1.41–1.49 (2 H, m); 1.63–1.68 (2 H, m); 1.71–1.79 (2 H, m); 1.93–2.08 (4 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.16 (2 H); 3.19 (3 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.28–3.33 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.9; 32.7; 32.8; 35.5; 36.7; 38.1; 38.2; 44.3; 49.2; 58.1; 59.3; 73.5; 123.4; 124.9; 126.3; 142.5; 173.4.

221	1	實例 24a /烷化/ 37%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 320.3 (95 %) $[M+H]^+$ = 365.3 (100 %), R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23 (6 H, s); 1.38–1.47 (2 H, m); 1.62–1.67 (2 H, m); 1.73–1.81 (2 H, m); 2.05–2.20 (4 H, m); 2.15 (2 H, s, overlapped); 2.17 (6 H, s, overlapped); 2.52 (1 H, br s); 3.27 (2 H, s); 3.36–3.41 (2 H, m); 6.89 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.9 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.28 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.5; 32.3; 32.6; 35.5; 37.9; 38.7; 40.0; 44.4; 57.8; 60.5; 69.5; 124.3; 125.7; 126.6; 173.8.
222	2	實例 24b /烷化/ 56%	$[MH–HNMe_2]^+$ = 320.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 365.3 (1 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.21 (6 H, s); 1.41–1.49 (2 H, m); 1.57–1.62 (2 H, m); 1.70–1.78 (2 H, m); 1.98–2.17 (4 H, m); 2.14 (6 H, s, overlapped); 2.32 (2 H, s); 2.44 (1 H, s); 3.07 (2 H, s); 3.32–3.37 (2 H, m); 6.86–6.89 (1 H, m); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24–7.27 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.5; 32.4; 32.8; 35.6; 38.0; 38.6; 40.0; 43.4; 58.9; 69.5; 124.0; 125.4; 126.4; 173.9.
223	1	實例 18/醯化/ 58%	m/z: $[M+H]^+$= 351.3 (43 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 306.3 (100 %), R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.28 (2 H, s); 1.29 (6 H, s); 1.51 (1 H, t, J = 7.4 Hz); 1.57–1.67 (3 H, m); 1.93–1.98 (4 H, m); 2.00 (6 H, s); 3.18 (0.7 H, s); 3.33 (1.3 H; t, J = 7.0 Hz, overlapped by the water signal); 3.59 (1.3 H, s); 3.76 (0.7 H, t, J = 6.8 Hz); 5.07 (0.4 H, s); 5.14 (0.6 H, s); 6.94 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.06 (1 H, dd, J = 4.8 and 3.7 Hz); 7.42 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.7 Hz). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 27.8; 30.0; 30.6; 32.5; 32.9; 37.7; 38.0; 41.8; 45.5; 45.8; 57.4; 59.0; 59.1; 72.6; 72.8; 123.6; 124.8; 126.3; 142.9; 173.7.
224	2	實例 24b/烷化/ 55%	$[M+H]^+$ = 351.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22 (6 H, s); 1.45–1.54 (2 H, m); 1.77–1.85 (2 H, m); 2.00–2.10 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 3.25 (2 H, s); 3.33 (1 H, s); 3.41 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.7; 32.6; 32.7; 36.3; 38.0; 43.8; 55.1; 59.4; 61.4; 72.1; 123.6; 124.9; 126.3; 175.8.
225	1	實例 24a/烷化/ 71%	m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 306.2, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.19 (6 H, s); 1.45–1.54 (2 H, m); 1.74–1.83 (2 H, m); 1.96–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.37 (2 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.25 (2 H, s); 3.26 (1 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.7; 32.6; 32.8; 36.3; 38.1; 43.2; 55.0; 59.6; 62.0; 72.1; 123.5; 125.0; 126.3; 175.8.

226	1	實例 18/烷化/還原/ 2 步驟 27%	m/z: $[M+H]^+$ = 351.3, R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.21 (6 H, s); 1.30–1.40 (2 H, m); 1.48–1.52 (2 H, m); 1.55–1.60 (2 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.80–2.05 (3 H, m); 2.08 (6 H, s); 2.10 (2 H, s); 2.49 (2 H, s); 2.56–2.61 (2 H, m); 2.70–2.74 (2 H, m); 6.83 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.2 Hz); 7.02 (1 H, dd, J = 5.2 and 3.6 Hz); 7.21 (1 H, dd, J = 5.2 and 1.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 29.6; 33.6; 33.9; 37.4; 38.1; 38.3; 40.9; 52.7; 53.5; 59.6; 65.5; 71.0; 123.2; 124.8; 126.1.
227	1	實例 223/還原/ 79%	m/z: $[M+H]^+$= 337.3 (42 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 292.2 (100 %), R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.04 (6 H, s) 1.20–1.28 (2 H, m); 1.38 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.57–1.63 (2 H, m); 1.79–1.92 (4 H, m); 1.95 (6 H, s); 2.25 (2 H, s); 2.41 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 3.93 (1 H, s); 6.87 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.01 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 6.87 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 28.2; 32.9; 33.4; 37.7; 40.6; 55.1; 58.8; 67.2; 69.8; 123.4; 124.6; 126.2.
228	1	實例 71/醯化/ 74%	m/z: $[M+H]^+$= 345.4 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 303.3 (73 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.14–1.24 (2 H, m); 1.28 (2 H, s); 1.30 (4 H, s); 1.44 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.54–1.64 (3 H, m); 1.91 (6 H, s); 1.95–2.15 (4 H, m); 3.21 (0.7 H, s); 3.30 (1.3 H, t, J = 7.3 Hz, overlapped by the water signal); 3.63 (1.3 H; s); 3.74 (0.7 H, t, J = 7.0 Hz); 5.07 (0.3 H, s); 5.15 (0.7 H, s); 7.23–7.27 (1 H, m); 7.32–7.39 (4 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 27.7; 27.8; 29.9; 30.2; 30.8; 33.4; 37.1; 37.7; 38.1; 42.0; 45.4; 45.8; 57.3; 59.8; 59.9; 72.6; 72.8; 126.2; 127.2; 127.4, 136.8, 173.7.
229	1	實例 228/還原/ 82%	m/z: $[M+H]^+$= 331.3 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 236.3 (36 %), R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 1.09 (6 H, s); 1.16–1.24 (2 H, m); 1.35 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.58–1.65 (2 H, m); 1.90 (6 H, s); 1.92–2.02 (4 H, m); 2.30 (2 H, s); 2.48 (2 H, s); 2.56 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.97 (1 H, s); 7.22–7.25 (1 H, m); 7.30–7.37 (4 H, m). ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 28.2; 30.3; 33.7; 37.1; 37.7; 40.8; 55.1; 67.2; 67.7; 69.8; 126.1; 127.2; 127.3; 137.4.

230	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 48%	m/z: [MH–$HNMe_2$]$^+$ = 323.3 (14 %) $[M+H]^+$ = 368.4 (100 %), R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.43 (8 H, m); 1.72–1.80 (4 H, m); 1.96–2.07 (8 H, m); 2.12–2.24 (4 H, m); 3.29 (2 H, s); 3.43–3.49 (2 H, m); 7.25–7.30 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m).
231	1	實例 431/烷化/ 60%	m/z: [MH–$HNMe_2$]$^+$ = 323.3 (20 %) $[M+H]^+$ = 368.4 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.41 (8 H, m); 1.65–1.76 (4 H, m); 1.88–2.01 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.15–2.32 (2 H, m); 2.37 (2 H, s); 3.04 (2 H, s); 3.37–3.42 (2 H, m); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 26.6; 30.0; 30.5; 33.0; 35.9; 37.4; 38.0; 38.9; 43.3; 59.0; 60.6; 124.4; 126.7; 127.6; 127.8; 136.2; 173.9.
232	1	實例 71/醯化/ 54%	m/z: [MH–$HNMe_2$]$^+$ = 323.3 (10 %) $[M+H]^+$ = 368.4 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.27–1.36 (2 H, m); 1.52 (6 H, s); 1.54–1.59 (1.2 H, m); 1.62–1.70 (2.8 H, m); 1.82–2.00 (2 H, m); 2.03 (2.4 H, s); 2.05 (3.6 H, s); 2.14–2.24 (0.8 H, m); 2.31–2.43 (1.2 H, m); 2.48 (0.8 H, s); 2.49 (1.2 H, s); 3.36 (1.2 H, s); 3.43 (0.8 H, s); 3.46 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 3.50 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.34–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.05; 27.11; 30.0; 30.3; 30.4; 30.8; 31.2; 31.3; 35.9; 37.5; 37.95; 38.03; 40.3; 42.5; 43.7; 44.1; 45.4; 55.4; 56.4; 60.8; 61.0; 124.6; 124.7; 126.5; 126.8; 127.58; 127.59; 127.7; 127.8; 135.1; 137.4; 166.9; 167.0.
233	1	實例 18/醯化/ 39%	m/z: [MH–$HNMe_2$]$^+$ = 329.3 (63 %) $[M+H]^+$ = 374.3 (100 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.51 (6 H, s); 1.60–1.64 (1.3 H, m); 1.65–1.75 (2.7 H, m); 1.86–2.06 (2.7 H, m); 2.09 (2.4 H, s); 2.12 (3.6 H, s); 2.17–2.26 (1.3 H, m); 2.48 (2 H, s); 3.32 (1.2 H, s); 3.39 (0.8 H, s); 3.45–3.54 (2 H, m); 6.84 (0.4 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 6.86 (0.6 H, dd, J = 3.6 and 1.0 Hz); 7.03 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.05 (0.6 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.23 (0.4 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz); 7.24–7.26 (0.6 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.05; 27.11; 30.65; 30.44; 31.09; 31.11; 32.8; 33.5; 35.5; 36.9; 38.1; 40.1; 42.3; 43.7; 44.0; 44.08; 44.11; 45.5; 55.7; 56.6; 59.8; 67.7; 123.3; 123.6; 124.6; 124.7; 124.8; 125.2; 126.1; 126.4; 166.8; 166.9.

235	1	實例 18/醚化/ 48%	m/z: $[M+H]^+$= 391.3 (42 %) $[MH-NHMe_2]^+$= 346.3 (100 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.44 (2 H, m); 1.58–1.63 (2 H, m), 1.66–1.76 (4 H, m); 1.81–2.05 (4 H, m); 2.04 (2 H, s); 2.11 (4 H, s); 2.14–2.22 (2 H, m); 2.23–2.34 (2 H, m); 2.58 (0.7 H, s); 2.60 (1.3 H, s); 3.23 (1 H, s); 3.24 (2 H, s); 3.37 (0.7 H, s); 3.41 (1.3 H, s), 3.48 (1.3 H, t, J = 7.2 Hz); 3.54 (0.7 H, t, J = 7.2 Hz); 6.84–6.86 (1 H, m); 7.04 (1 H, ddd, J = 9.7, 5.1 and 3.6 Hz); 7.22–7.25 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.5; 12.6; 30.5; 30.7; 31.1; 31.2; 32.8; 33.4; 35.8; 37.1; 38.1; 40.1; 40.4; 41.0; 42.0; 43.9; 45.7; 50.19; 50.22; 55.5; 56.9; 59.9; 76.9; 77.2; 77.5; 79.48; 79.50; 123.3; 123.5; 124.8; 125.1; 126.1; 126.3; 169.5; 169.6.
236	2	實例 234 步驟烷化/ 77%	$[M+H]^+$: m/z = 347.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.12–1.36 (4 H, m); 1.38–1.92 (17 H, m); 1.98–2.12 (3 H, m); 2.18–2.30 (2 H, m); 2.25 (8 H, s); 3.06 (2 H, s); 3.15 (2 H, t, J = 7.3 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.6; 25.1; 26.9; 28.1; 28.5; 31.8; 33.7; 34.3; 36.3; 37.9; 40.3; 42.4; 44.2; 57.7; 60.8; 173.6.
237	1	實例 71/醚化/ 53%	m/z: $[M+H]^+$= 385.4 (83 %) $[MH-NHMe_2]^+$= 340.3 (100 %), R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25–1.33 (2 H, m); 1.51–1.55 (1 H, m); 1.58–1.66 (3 H, m); 1.68–1.79 (1 H, m); 1.81–1.88 (2.6 H, m); 1.91–1.99 (1.4 H, m); 2.03 (2 H, s); 2.04 (4 H, s); 2.11–2.19 (2 H, m); 2.23–2.34 (2 H, m); 2.35–2.42 (1 H, m); 2.58 (0.7 H, s); 2.60 (1.3 H, s); 3.23 (1.2 H, s); 3.25 (1.8 H, s); 3.41 (0.7 H, s); 3.45 (1.3 H, s); 3.46 (1.3 H, t, J = 7.2 H); 3.51 (0.7 H, t, J = 7.2 Hz); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.5; 12.6; 30.0; 30.5; 30.7; 30.8; 31.2; 31.4; 36.1; 37.7; 38.0; 38.1; 40.3; 40.4, 41.0; 42.3; 43.9; 45.6; 50.19; 50.22; 55.2; 56.9; 60.8; 76.8; 77.2; 77.5; 79.48; 79.50; 126.5; 126.7; 127.6; 127.66; 127.75; 137.7; 169.5; 169.6.

238	1	實例 235/還原/ 79%	m/z: $[M+H]^+$= 377.4 (100 %) $[MH-NHMe_2]^+$= 332.3 (38 %), R_t = 0.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.39 (2 H, ddd, J = 13.4, 10.2 and 3.4 Hz); 1.53 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.58–1.63 (1 H, m); 1.65–1.89 (4 H, m); 1.83–1.94 (5 H, m); 2.03–2.09 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–2.19 (2 H, m); 2.39–2.43 (2 H, m); 2.46 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.12 (3 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.5; 28.4; 31.7; 33.3; 33.8; 34.6; 38.2; 40.9; 49.2; 51.3; 54.3; 59.7; 77.5; 78.6; 123.2; 125.0; 126.2.
239	1	實例 237/還原/ 78%	m/z: $[M+H]^+$= 371.4 (100 %) $[MH-NHMe_2]^+$= 326.3 (22 %), R_t = 2.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26–1.32 (2 H, m); 1.47 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.53–1.63 (1 H, m); 1.64–1.71 (2 H, m); 1.72–1.80 (2 H, m); 1.84–1.93 (5 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.04–2.11 (2 H, m); 2.22–2.36 (2 H, m); 2.40–2.44 (2 H, m); 2.49–2.55 (4 H, m); 3.13 (3 H, s); 7.25–7.39 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.5; 31.2; 31.7; 33.3; 34.7; 38.1; 38.4; 41.2; 49.2; 51.3; 54.2; 60.6; 65.8; 76.8; 77.1; 77.2; 77.4; 78.6; 126.4; 127.6; 127.8.
240	1	實例 24a/烷化/ 93%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 329.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 374.3 (98 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37 (6 H, s); 1.43–1.51 (2 H, m); 1.67–1.72 (2 H, m); 1.73–1.80 (2 H, m); 1.98–2.18 (4 H, m); 2.14 (6 H, s); 2.34 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.39–3.44 (2 H, m); 6.86–6.89 (1 H, m); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.25–7.28 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 26.6; 30.5; 32.5; 32.9; 35.6; 37.4; 37.9; 38.1; 38.9; 43.3; 58.7; 123.9; 124.4; 125.4; 126.4; 173.8.
241	2	實例 24b/烷化/ 55%	m/z: $[M+H]^+$ = 363.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.50 (2 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.90 (2 H, dd, J = 14.4 and 7.5 Hz); 1.97–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 2.90–3.01 (1 H, m); 3.17–3.23 (4 H, m); 4.38 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.79 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.0 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.2 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.2; 32.7; 33.0; 35.5; 38.0; 40.2; 44.1; 58.2; 59.2; 77.3; 123.5; 124.9; 126.3; 174.0.

242	1	實例 24a/烷化/ 66%	m/z: $[M+H]^+$ = 363.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.50 (2 H, m); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.85 (2 H, dd, J = 14.4 and 7.5 Hz); 1.94–2.10 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 2.90–2.99 (1 H, m); 3.04 (2 H, s); 3.14-3.20 (2 H, m); 4.36 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.77 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.0 Hz); 6.86 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.7 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.25 (1 H, dd, J = 5.0 and 0.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.2; 32.7; 32.9; 33.0; 35.6; 38.1; 38.1; 40.1; 43.5; 58.8; 77.2; 123.6; 125.1; 126.3; 173.6.
243	1	實例 234 步驟 10/烷化/ 86%	$[M+H]^+$: m/z = 333.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.03–0.09 (2 H, m); 0.40–0.48 (2 H, m); 0.64 (1 H, m); 1.10–1.85 (18 H, m); 2.07 (1 H, m); 2.21 (2 H, s); 2.26 (6 H, s); 3.19 (2 H, s); 3.33 (2 H, t, J = 7.3 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.2; 8.5; 25.1; 26.9; 28.4; 31.8; 32.3; 35.8; 37.8; 41.0; 42.6; 44.0; 46.9; 56.8; 57.2; 173.8.
244	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 89%	$[M+H]^+$: m/z = 335.4, R_t = 2.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.14–1.34 (6 H, m); 1.36–1.62 (6 H, m); 1.62–1.76 (4 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.26 (2 H, s); 3.03 (2 H, s); 3.20 (1 H, m); 3.57 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 4.45 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.76 (2 H, dd, J = 6.1 and 7.7 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 26.7; 28.5; 31.6; 34.0; 36.7; 37.9; 41.9; 44.1; 45.3; 57.5; 61.4; 75.4; 174.2.
245	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 59%	M+H]$^+$: m/z = 358.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.85 (2 H, m); 1.14–1.36 (8 H, m); 1.38–1.62 (6 H, m); 1.62–1.80 (6 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 3.18 (2 H, s); 3.45 (2 H, t, J = 7.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.5; 14.0; 25.0; 26.9; 28.3; 31.6; 32.5; 36.3; 37.7; 40.9; 42.0; 44.0; 57.6; 61.8; 122.8; 174.4.
246	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 87%	$[M+H]^+$: m/z = 349.4, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.36 (6 H, m); 1.38–1.62 (6 H, m); 1.62–1.82 (4 H, m); 1.87 (2 H, q, J = 7.3 Hz); 2.05 (1 H, m); 2.22–2.30 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.96 (1 H, m); 3.06 (2 H, s); 3.18 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 4.37 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.77 (2 H, dd, J = 6.2 and 7.6 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 26.7; 28.5; 31.1; 31.8; 32.9; 36.2; 37.9; 40.0; 41.0; 42.2; 44.0; 57,5; 60.8; 77.3; 173.9.

247	3	實例 424/醚化/ 72%	m/z: $[M+H]^+$= 377.4 (100 %) $[MH-NHMe_2]^+$= 332.4 (56 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.17–1.37 (6 H, m); 1.41–1.60 (6 H, m); 1.63–2.21 (7 H, m); 2.02–2.21 (5 H, m); 2.24–2.30 (1 H, m, overlapped); 2.26 (6 H, s); 2.570 (1 H, s), 2.575 (1 H, s); 3.221 (1.8 H, s); 3.224 (1.2 H, s); 3.23 (0.8 H, s); 3.26 (1.2 H, s); 3.52 (0.8 H, t, J = 7.3 Hz); 3.56 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.6; 25.1; 25.2; 27.0; 27.1; 28.49; 28.52; 29.78; 29.82; 30.8; 32.1; 33.6; 37.9; 40.3; 40.57; 40.60; 40.61, 42.6; 44.2; 44.3; 44.5; 46.1, 50.21; 50.24; 57.9; 58.8; 61.0; 76.8; 77.16; 77.21; 79.46; 79.52; 169.3; 169.4.
248	1	實例 18/還原胺化/ 33%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 315.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 360.3 (17 %), R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR: 1.34–1.42 (2 H, m); 1.37 (6 H, s); 1.51 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.66–1.74 (4 H, m); 1.82–1.97 (2 H, m); 2.06–2.16 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.45 (2 H, s); 2.54 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.56–2.61 (2 H, m); 6.84–6.86 (1 H, m); 7.03 (0.4 H, dd, J = 3.6 and 0.4 Hz); 7.04 (0.6 H, dd, J = 3.6 and 0.4 Hz); 7.21–7.24 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.0; 31.2; 33.7; 34.3; 38.1; 39.4; 40.9; 52.7; 53.9; 59.6; 65.6; 123.2; 124.8; 124.9; 126.2.
249	1	實例 71/還原胺化/ 54%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 309.3 (70 %) $[M+H]^+$ = 354.4 (100 %), R_t = 0.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.32 (2 H, m); 1.37 (6 H, s); 1.46 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.63–1.70 (2 H, m); 1.70–1.75 (2 H, m); 1.79–1.95 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.20–2.35 (2 H, m); 2.49 (2 H, s); 2.53 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.57–2.62 (2 H, m); 7.24–7.34 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 27.0; 31.1; 31.2; 34.5; 38.1; 39.5; 41.2; 52.8; 53.8; 60.5; 65.6; 124.8; 126.5; 127.6; 127.7.
250	2	實例 24b/烷化/ 64%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 329.2 (67 %) $[M+H]^+$ = 374.3 (100 %), R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40 (6 H, s); 1.42–1.50 (2 H, m); 1.72–1.83 (4 H, m); 2.00–2.11 (4 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 3.27 (2 H, s); 3.43–3.48 (2 H, m); 6.85–6.87 (1 H, m); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 26.6; 30.5; 32.7; 35.6; 37.5; 38.0; 39.0; 44.0; 58.0; 59.6; 123.6; 124.4; 125.0; 126.4; 173.9.

251	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 49%	m/z: $[M+H]^+$ = 343.3, R_t = 2.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.41 (2 H, m); 1.68–1.77 (2 H, m); 1.90–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.22 (2 H, m); 3.19 (2 H, s); 3.20–3.26 (1 H, m); 3.59 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 4.46 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.2 Hz); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.2; 32.7; 34.0; 36.0; 37.9; 44.0; 45.4; 58.7; 60.1; 75.4; 126.8; 127.4; 127.8; 174.0.
252	1	實例 431/烷化/ 55%	m/z: $[M+H]^+$ = 343.3, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.29–1.38 (2 H, m); 1.65–1.73 (2 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.15–2.31 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.94 (2 H, s); 3.10–3.19 (1 H, m); 3.53 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 4.40 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.72 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.2 Hz); 7.25–7.31 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.0; 32.9; 34.0; 36.2; 38.0; 43.1; 45.3; 59.6; 60.6; 75.3; 126.7; 127.5; 127.8; 136.1; 174.0.
253	1	實例 18/烷化/ 2 步驟 19%	$[M+H]^+$ = 349.3, R_t = 0.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.35–0.40 (2 H, m); 0.70–0.74 (2 H, m); 1.32–1.41 (2 H, m); 1.53 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 1.62–1.74 (4 H, m); 1.90–2.09 (5 H, m); 2.09 (6 H, s); 2.54 (2 H, s); 2.64 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.79 (2 H, t, J = 5.5 Hz); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.8 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.0 and 0.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.8; 33.5; 34.0; 34.3; 37.5; 38.1; 41.0; 53.6; 55.5; 57.7; 59.6; 65.6; 123.2; 124.9; 126.2.
254	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 57%	m/z: $[M+H]^+$ = 357.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.43 (2 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.91 (2 H, dd, J = 14.4 and 7.4 Hz); 2.05 (8 H, br s); 2.12 (2 H, s); 2.14–2.27 (2 H, m); 2.93–3.03 (1 H, m); 3.18–3.26 (4 H, m); 4.40 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.80 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.0 Hz); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 31.2; 32.9; 33.0; 35.7; 38.0; 40.2; 44.4; 58.0; 77.3; 126.9; 127.4; 127.8; 147.2; 173.7.
255	1	實例 431/烷化/ 58%	m/z: $[M+H]^+$ = 357.4, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.62–1.75 (2 H, m); 1.83 (2 H, dd, J = 14.4 and 7.4 Hz); 1.91–2.04 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.17–2.33 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.88–2.96 (1 H, m); 2.98 (2 H, s); 3.15 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 4.34 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.76 (2 H, dd, J = 7.8 and 6.0 Hz); 7.25–7.32 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.0; 31.2; 33.0; 33.1; 35.9; 38.0; 40.1; 43.4; 59.0; 77.2; 126.8; 127.6; 127.8; 173.7.

256	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 42%	$[M+H]^+$: m/z = 372.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.14–1.36 (6 H, m); 1.38–1.62 (6 H, m); 1.62–1.78 (4 H, m); 1.91–1.97 (2 H, m); 1.98–2.22 (5 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 2.47–2.58 (2 H, m); 3.12 (2 H, s); 3.33–3.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.9; 25.1; 26.9; 28.5; 31.6; 32.1; 33.7; 34.9; 36.3; 37.9; 38.8; 42.0; 44.2; 57.5; 61.1; 124.0; 174.3.
257	3	實例 247/還原/ 87%	m/z: $[M+H]^+$= 363.4 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 318.4 (13 %), R_t = 1.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.21–1.34 (6 H, m); 1.43–1.76 (14 H, m); 1.85–1.92 (4 H, m); 2.00–2.10 (3 H, m); 2.27 (6 H, s); 2.37–2.44 (4 H, m); 2.57–2.64 (2 H, m); 3.12 (3 H, s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.5; 25.1; 27.4; 28.5; 31.6; 33.1; 35.1; 38.0; 41.5, 44.3; 49.2; 51.4; 54.8; 57.6; 69.5; 76.9, 77.2; 77.5; 78.6.
258	3	實例 424/還原胺化/ 52%	m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 301.3 (15 %) $[M+H]^+$ = 346.4 (100 %), R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20–1.34 (6 H, m); 1.35 (6 H, s); 1.39–1.67 (12 H, m); 1.68–1.74 (2 H, m); 1.99–2.10 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 2.53–2.60 (4 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1; 27.0; 27.3; 28.5; 31.2; 33.0; 35.0; 38.0; 39.4; 41.5; 44.3; 52.8; 54.5; 57.7; 69.4; 124.9.
259	3	實例 424/醯化/ 26%	m/z: $[MH–HNMe_2]^+$ = 315.3 (2 %) $[M+H]^+$ = 360.4 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.38 (6 H, m); 1.43–1.61 (4 H, m); 1.49 (3.6 H, s); 1.50 (2.4 H, s); 1.63–1.77 (5.2 H, m); 1.83 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 2.01–2.12 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.47 (1.2 H, s); 2.48 (0.8 H, s); 3.17 (1.2 H, s); 3.24 (0.8 H, s); 3.49 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.54 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.09; 25.12; 27.00; 27.03; 28.48; 28.51; 29.8; 30.36; 30.43; 32.0; 33.5; 37.8; 40.6; 42.8; 43.6; 43.9; 44.1; 44.2; 44.6; 45.9; 57.77; 57.84; 58.8; 60.5; 124.7; 124.8; 166.7; 166.8.
260	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 45%	m/z: $[M+H]^+$ = 357.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.43 (2 H, m); 1.58–1.67 (1 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.95–2.02 (3 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.14 (2 H, s); 2.15–2.30 (2 H, m); 2.47–2.57 (1 H, m); 3.23 (1 H, dd, J = 13.7 and 7.5 Hz); 3.28 (2 H, s); 3.36 (1 H, dd, J = 13.6 and 7.6 Hz); 3.47 (1 H, dd, J = 8.6 and 6.3 Hz); 3.73–3.80 (1 H, m); 3.82–3.91 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.2; 32.7; 32.8; 35.9; 38.0; 44.2; 45.3; 58.6; 60.1; 71.4; 126.8; 127.4; 127.8; 174.0.

261	1	實例 431/烷化/ 42%	m/z: $[M+H]^+$ = 357.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.58–1.62 (1 H, m); 1.67–1.76 (2 H, m); 1.85–2.03 (3 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.15–2.35 (2 H, m); 2.37 (2 H, s); 2.40–2.49 (1 H, m); 3.01 (2 H, s); 3.17 (1 H, dd, J = 13.7 and 7.6 Hz); 3.30 (1 H, dd, J = 13.7 and 7.6 Hz); 3.41 (1 H, dd, J = 8.6 and 6.3 Hz); 3.68–3.88 (3 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.0; 31.1; 32.9; 33.0; 36.1; 37.9; 38.0; 43.3; 45.2; 59.6; 60.7; 67.7; 71.3; 126.8; 127.6; 127.8; 136.1; 174.0.
262	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 58%	m/z: $[M+H]^+$ = 371.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.44–1.58 (1 H, m); 1.64–1.93 (7 H, m); 1.95–2.03 (2 H, m); 2.04 (6 H, br s); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.30 (2 H, m); 3.24–3.42 (4 H, m); 3.67–3.74 (1 H, m); 3.76–3.89 (2 H, m); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.6; 30.1; 31.4; 32.9; 33.3; 35.7; 38.0; 40.0; 44.6; 58.3; 67.7; 77.02; 126.8; 127.5; 128.0; 173.6.
263	1	實例 431/烷化/ 57%	m/z: $[M+H]^+$ = 371.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.31–1.49 (3 H, m); 1.58–1.76 (4 H, m); 1.78–1.89 (2 H, m); 1.90–2.03 (3 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.15–2.33 (2 H, m); 2.35 (2 H, s); 2.99–3.06 (2 H, m); 3.23–3.38 (2 H, m); 3.63–3.84 (3 H, m); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.6; 30.0; 30.01; 31.3; 33.0; 33.2; 35.8; 38.0; 39.8; 43.6; 59.2; 60.6; 67.6; 76.9; 126.7; 127.5; 127.7; 173.6.
264	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 50%	m/z: $[M+H]^+$ = 371.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.42 (2 H, m); 1.47–1.67 (4 H, m); 1.69–1.77 (2 H, m); 1.90–2.01 (3 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.05–2.21 (4 H, m); 3.23 (2 H, s); 3.28 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.35 (1 H, dd; J = 8.2 and 6.9 Hz); 3.70–3.77 (1 H, m); 3.81–3.93 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.2; 30.7; 32.2; 32.8; 35.7; 36.9; 38.0; 41.4; 44.4; 57.9; 60.1; 67.8; 73.1; 126.8; 127.4; 127.7; 173.6.
265	3	實例 424/還原胺化/ 68%	$[M+H]^+$: m/z = 349.4, R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18–1.36 (10 H, m); 1.38–1.74 (15 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.12–2.36 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.53 (2 H, br s); 3.35 (2 H, dt, J = 1.8 and 12.1 Hz); 3.94 (2 H, dd, J = 3.7 and 10.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 27.2; 28.4; 31.7; 33.0; 34.3; 34.8; 38.0; 41.6; 44.2; 55.0; 57.8; 63.2; 68.0; 69.2.

266	3	實例 424/還原胺化/ 30%	$[M+H]^+$: m/z = 321.4, R_t = 1.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (6 H, d, J = 6.5 Hz); 1.16–1.40 (6 H, m); 1.40–1.78 (13 H, m); 1.81 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 2.05 (1 H, m); 2.28 (6 H, s); 2.60–2.76 (4 H, m); 2.96 (2 H, br s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.3; 25.1; 26.3; 27.2; 28.4; 31.9; 33.7; 35.6; 37.8; 41.7; 44.0; 54.0; 55.1; 67.3.
267	3	實例 424/還原胺化/ 74%	$[M+H]^+$: m/z = 344.4, R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.81 (2 H, dd, J = 5.0 and 7.1 Hz); 1.20 (2 H, partially overlapped dd, J = 4.9 and 7.1 Hz); 1.16–1.36 (6 H, m); 1.38–1.74 (14 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.33 (2 H, s); 2.54–2.67 (4 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 8.1; 13.9; 25.0; 27.3; 28.4; 32.9; 34.1; 34.9; 38.0; 41.4; 44.3; 54.4; 57.7; 69.3; 123.4.
268	3	實例 424/還原胺化/ 83%	$[M+H]^+$: m/z = 358.4, R_t = 1.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.57–1.36 (6 H, m); 1.38–1.75 (12 H, m); 1.87–1.95 (2 H, m); 1.97–2.21 (5 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.34 (2 H, s); 2.45–2.54 (4 H, m); 2.58 (2 H, t, J = 6.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 17.0; 25.0; 27.3; 28.4; 32.2; 33.0; 34.6; 35.0; 36.6; 37.9; 41.4; 44.3; 52.5; 54.6; 57.7; 69.4; 124.5.
269	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 44%	m/z: $[M+H]^+$ = 371.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25–1.45 (4 H, m); 1.50–1.58 (2 H, m); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.80–1.93 (1 H, m); 2.00 (8 H, s); 2.14 (2 H, s); 2.15–2.22 (2 H, m); 3.14 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 3.26 (2 H, s); 3.35 (2 H, dt, J = 11.7 and 2.1 Hz); 3.94–3.99 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 30.7; 32.8; 33.7; 35.9; 37.9; 44.3; 48.4; 59.2; 60.0; 67.5; 126.8; 127.4; 127.8; 174.1.
270	1	實例 431/烷化/ 35%	m/z: $[M+H]^+$ = 371.3, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.40 (4 H, m); 1.45–1.52 (2 H, m); 1.68–1.84 (3 H, m); 1.90–2.02 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.18–2.35 (2 H, m); 2.38 (2 H, s); 3.01 (2 H, s); 3.09 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 3.30 (2 H, dt, J = 11.7 and 2.2 Hz); 3.90–3.96 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.0; 30.7; 33.1; 33.7; 36.1; 38.0; 43.4; 48.3; 60.2; 67.5; 126.8; 127.6; 127.8; 174.1.

271	1	實例 431/烷化/ 40%	m/z: $[M+H]^+$ = 371.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.30–1.40 (2 H, m); 1.41–1.59 (3 H, m); 1.67–1.76 (2 H, m); 1.90–2.01 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.05–2.15 (2 H, m); 2.16–2.33 (2 H, m); 2.36 (2 H, s); 2.98 (2 H, s); 3.23 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.30 (1 H, dd; J = 8.2 and 6.9 Hz); 3.68–3.75 (1 H, m); 3.78–3.90 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.0; 30.6; 32.2; 33.1; 35.9; 36.9; 38.0; 41.3; 43.5; 58.9; 60.7; 67.8; 73.1; 126.7; 127.6; 127.8; 173.6.
272	1			
273	3	實例 424/還原胺化/ 62%	$[M+H]^+$: m/z = 307.4, R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89 (6 H, d, J = 6.5 Hz); 1.18–1.36 (6 H, m); 1.38–1.80 (13 H, m); 2.64 (1 H, m); 2.13 (2 H, d, J = 7.3 Hz); 2.25 (2 H, s); 2.27 (6 H, s); 2.51 (2 H, t, J = 6.5 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 21.0; 25.1; 27.2; 27.4; 28.4; 33.1; 34.7; 38.0; 41.5; 44.4; 54.8; 57.8; 65.3; 69.1.
274	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 90%	$[M+H]^+$: m/z = 333.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.14–1.36 (6 H, m); 1.38–1.60 (6 H, m); 1.60–1.78 (6 H, m); 1.80–1.94 (2 H, m); 1.96–2.10 (3 H, m); 2.25 (8 H, s); 2.51 (1 H, m); 3.03 (2 H, s); 7.57 (2 H, d, J = 7.6 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.4; 25.1; 26.4; 26.9; 28.5; 31.5; 33.8; 36.5; 37.9; 42.0; 44.0; 47.6; 57.7; 61.2; 173.8.
276	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 50%	$[M+H]^+$: m/z = 319.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.19 (2 H, td, J = 4.6 and 5.8 Hz); 0.49 (2 H, m); 8.58 (1 H, m); 1.16–1.37 (6 H, m); 1.38–1.62 (6 H, m); 1.64–1.79 (4 H, m); 2.06 (1 H, m); 2.27 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 3.11 (2 H, d, J = 7.1 Hz); 3.19 (2 H, s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 3.3; 9.0; 25.1; 26.8; 28.5; 31.6; 36.3; 37.9; 42.3; 44.2; 46.8; 57.7; 60.9; 173.6.
277	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 51%	$[M+H]^+$: m/z = 361.4, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.84–1.02 (2 H, m); 1.06–1.36 (10 H, m); 1.38–1.84 (15 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 3.06 (2 H, d, J = 7.9 Hz), 3.07 (2 H, s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.1; 25.7; 26.3; 26.9; 28.5; 30.1; 30.8; 31.8; 35.9; 36.4; 37.9; 42.3; 44.2; 48.6; 57.7; 61.6; 174.3.

278	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 61%	$[M+H]^+$: m/z = 347.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.10–1.36 (8 H, m); 1.38–1.80 (16 H, m); 1.98–2.18 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.28 (2 H, s); 3.09 (2 H, s); 3.17 (2 H, d, J = 7.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.07; 25.14; 26.9; 28.5; 30.3; 31.7; 36.3; 37.9; 38.0; 42.2; 44.2; 47.2; 57.7; 61.1; 174.0.
279	2	實例 24b/烷化/ 58%	m/z: $[M+H]^+$ = 363.3, R_t = 2.2 min. According to HPLC on Chiracel OD [(cyclohexane / 2 PrOH / Et2NH (70:30:0.1)] the enantiomer excess is > 98 %.	Optical rotation . . = +4.74 °, (c = 1.0, MeOH) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.41–1.50 (2 H, m); 1.57–1.67 (1 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.94–2.07 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 2.45–2.57 (1 H, m); 3.18–3.26 (3 H, m); 3.35 (1 H, dd, J = 13.6 and 7.6 Hz); 3.46 (1 H, dd, J = 8.6 and 6.3 Hz); 3.72–3.79 (1 H, m); 3.81–3.91 (2 H, m); 6.82–6.86 (1 H, m); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.6 Hz); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 32.6; 32.7; 35.8; 38.0; 38.02; 44.0; 45.3; 58.7; 59.2; 67.7; 71.4; 123.4; 124.8; 126.3; 173.9.
280	2	實例 24b/烷化/ 60%	m/z: $[M+H]^+$ = 363.3, R_t = 2.2 min According to HPLC on Chiracel OD [(cyclohexane / 2 PrOH / Et2NH (70:30:0.1)] the enantiomer excess is 91 %.	Optical rotation . . . –3.28 °, (c = 1.0, MeOH) ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.50 (2 H, m); 1.57–1.67 (1 H, m); 1.73–1.83 (2 H, m); 1.94–2.08 (5 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 2.46–2.56 (1 H, m); 3.19–3.27 (3 H, m); 3.35 (1 H, dd, J = 13.6 and 7.6 Hz); 3.46 (1 H, dd, J = 8.6 and 6.3 Hz); 3.72–3.79 (1 H, m); 3.82–3.92 (2 H, m); 6.83–6.88 (1 H, m); 7.03–7.07 (1 H, m); 7.22–7.27 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 32.6; 32.7; 35.8; 37.9; 38.0; 44.0; 45.3; 58.8; 59.2; 67.7; 71.4; 123.5; 124.8; 126.3; 173.9.
281	2	實例 347 步驟 9/烷化/ 65%	$[M+H]^+$: m/z = 321.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (3 H, t, J = 7.3 Hz); 1.16–1.36 (8 H, m); 1.40–1.80 (12 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 3.06 (2 H, s); 3.23 (2 H, t, J = 7.3 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 13.6; 19.9; 25.1; 26.9; 28.5; 29.2; 31.5; 31.6; 36.2; 41.8; 42.2; 44.2; 57.7; 60.7; 173.9.

282	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 78%	$[M+H]^+$: m/z = 279.3, R_t = 1.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.12–1.34 (6 H, m); 1.38–1.60 (6 H, m); 1.61–1.78 (4 H, m); 2.04 (1 H, s); 2.25 (8 H, s); 2.80 (3 H, s); 3.07 (2 H, s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 26.9; 28.3; 29.5; 31.9; 36.0; 37.9; 42.0; 44.0; 57.6; 63.3; 174.0.
283	1	實例 71/還原胺化/ 9%	m/z: $[M+H]^+$ = 343.3, R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.32 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.61–1.69 (2 H, m); 1.81–1.89 (4 H, m); 1.98–2.02 (1 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.18–2.33 (3 H, m); 2.43 (2 H, s); 2.47 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.97–3.07 (1 H, m); 4.41 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.9 and 5.9 Hz); 7.27–7.33 (3 H, m); 7.34–7.39 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.1; 32.8; 34.0; 37.9; 37.93; 38.1; 41.2; 53.9; 54.3; 60.5; 65.7; 77.8; 126.4; 127.6; 127.7.
284	1	實例 71/還原胺化/ 10%	m/z: $[M+H]^+$ = 343.3, R_t = 0.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.31 (2 H, m); 1.40–1.46 (2 H, m); 1.56–1.70 (3 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 1.97–2.02 (1 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.17–2.33 (2 H, m); 2.34–2.42 (3 H, m); 2.42–2.54 (4 H, m); 3.47–3.52 (1 H, m); 3.70–3.77 (1 H, m); 3.80–3.90 (2 H, m); 7.24–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.0; 31.02; 34.5; 37.9; 38.0; 38.7; 41.2; 53.9; 59.8; 65.6; 67.7; 72.4; 126.5; 127.6; 127.7.
285	1	實例 71/烷化/ 2 步驟 6%	m/z: $[M+H]^+$ = 343.4, R_t = 0.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.38 (2 H, dd, J = 6.3 and 5.1 Hz); 0.73 (2 H, dd, J = 6.3 and 5.1 Hz); 1.24–1.33 (2 H, m); 1.44–1.51 (2 H, m); 1.63–1.72 (4 H, m); 1.87–2.00 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.15-2.28 (2 H, m); 2.55–2.67 (4 H, m); 2.78–2.84 (2 H, m); 6.40–6.80 (1 H, br s); 7.26–7.34 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.7; 30.9; 34.3; 38.0; 41.2; 51.0; 53.4; 53.5; 55.6; 57.7; 65.4; 126.5; 127.6; 127.65.
286	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 33%	$[M+H]^+$: m/z = 333.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.34 (6 H, m); 1.38–1.86 (18 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 3.03 (2 H, s); 4.48 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.3; 25.1; 26.9; 28.5; 28.8; 31.3; 36.4; 37.9; 42.5; 44.2; 51.9; 56.6; 57.6; 173.6.

287	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 79%	$[M+H]^+$: m/z = 377.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.14–1.34 (6 H, m); 1.38–1.78 (12 H, m); 1.80–1.94 (4 H, m); 1.98–2.16 (3 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.26 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.13 (3 H, s); 3.20–3.27 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.3; 25.0; 26.9; 28.3; 31.3; 31.6; 31.9; 36.3; 37.5; 37.9; 42.4; 44.2; 49.2; 57.5; 61.2; 78.1; 173.6.
288	2	實例 24b/烷化/ 14%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 315.3 (100 %) $[M+H]^+$ = 360.3 (35 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37 (6 H, s); 1.44–1.53 (2 H, m); 1.80–1.88 (2 H, m); 1.95–2.15 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 3.39 (2 H, s); 3.53 (2 H, s); 6.86 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.8; 32.4; 32.5; 33.0; 36.1; 38.0; 43.4; 51.2; 59.4; 59.7; 123.5; 124.6; 124.8; 126.3; 142.8; 175.2.
289	1	實例 24a/烷化/ 28%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 315.2 (100 %) $[M+H]^+$ = 360.3 (50 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34 (6 H, s); 1.52 (2 H, ddd, J = 13.3, 9.4 and 4.0 Hz); 1.73–1.81 (2 H, m); 1.94–2.05 (2 H, m); 2.07–2.16 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.36 (2 H, s); 3.35 (2 H, s); 3.37 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.7; 32.6; 32.9; 36.1; 38.1; 43.0; 51.2; 59.6; 60.0; 123.6; 124.6; 125.1; 126.3; 142.3; 175.2.
290	2	實例 130/ N-去甲基化/ 23%	m/z: $[M+H]^+$ = 333.3 and 302.2, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.03–0.07 (2 H, m); 0.41–0.48 (2 H, m); 0.59–0.69 (1 H, m); 1.41 (2 H, dd, J = 14.4 and 7.0 Hz); 1.47–1.57 (2 H, m); 1.71–2.03 (6 H, m); 2.11 (3 H, s); 2.24 (2 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.31–3.36 (2 H, m); 6.87 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 6.95 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.21 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). The replaceable proton was not identified. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 8.6; 28.7; 32.4; 32.5; 33.7; 35.8; 42.6; 43.3; 56.3; 59.3; 123.6; 126.4; 173.4.
291	3	實例 424/醯化/ 37%	m/z : $[M+H]^+$ = 335.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.10–1.38 (6 H, m); 1.40–1.88 (10 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.91 (2 H, s); 3.22–3.27 (2 H, m); 3.53 (2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.90 (1 H, m); 4.75 (2 H, dd, J = 5.6 and 8.6 Hz); 4.89–4.93 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.08; 25.10; 26.8; 27.0; 28.5; 29.7; 31.6; 33.4; 37.7; 38.3; 38.4; 40.6; 42.6; 44.0; 44.2; 44.5; 44.6; 57.6; 57.7; 58.8; 59.6; 73.03; 73.07; 169.3; 169.4.

292	3	實例 424/烷化/ 60%	m/z : $[M+H]^+$ = 351.4, R_t = 2.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (6 H, s); 1.19–1.35 (6 H, m); 1.39–1.75 (14 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.31 (2 H, s); 2.36–2.43 (2 H, m); 2.54 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.17 (3 H, s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 25.2; 27.2; 28.5; 33.1; 35.0; 37.9; 38.0; 41.4; 44.2; 49.1; 52.0; 54.8; 57.7; 69.5; 73.9.
293	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 60%	m/z: $[M+H]^+$ = 349.4, R_t = 2.3 min. According to HPLC on Chiracel OD [(cyclohexane / 2 PrOH / Et2NH (90:10:0.1)] the enantiomer excess is ≥ 97 %.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.17–1.35 (5 H, m); 1.40–1.78 (12 H, m); 1.93–2.10 (2 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.29 (2 H, s); 2.51 (1 H, td, J = 14.2 and 6.9 Hz); 3.10 (2 H, s); 3.20 (1 H, dd, J = 13.6 and 7.6 Hz); 3.35 (1 H, dd, J = 13.6 and 7.6 Hz); 3.46 (1 H, dd, J = 8.6 and 6.2 Hz); 3.70–3.79 (1 H, m), 3.80–3.90 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 26.9; 28.5; 30.1; 31.62; 31.65; 36.6; 37.9; 37.94; 42.1; 44.1; 45.2; 57.7; 61.5; 67.7; 71.4; 174.3. Optical rotation: D . . 4.57 °, (c = 1.13, MeOH).
294	2	實例 234 步驟 9/烷化/ 44%	m/z: $[M+H]^+$ = 349.4, R_t = 2.3 min. According to HPLC on Chiracel OD [(cyclohexane / 2 PrOH / Et2NH (90:10:0.1)] the enantiomer excess = 93 %.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16–1.33 (6 H, m); 1.39–1.76 (11 H, m); 1.91–2.09 (2 H, m); 2.25 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 2.49 (1 H, td, J = 14.1 and 7.0 Hz); 3.09 (2 H, s); 3.18 (1 H, dd, J = 13.6 and 7.6 Hz); 3.33 (1 H, dd, J = 13.6 and 7.6 Hz); 3.44 (1 H, dd, J = 8.6 and 6.3 Hz); 3.73 (1 H, dd, J = 15.4 and 7.6 Hz); 3.78–3.88 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 26.8; 28.4; 30.1; 31.57; 31.59; 36.5; 37.8; 37.9; 42.0; 44.1; 45.1; 57.6; 61.4; 67.6; 71.3; 174.2. LC-MS (Method 1): m/z: $[M+H]^+$ = 349.4, R_t = 2.3 min. Optical rotation: D . . 6.24 °, (c = 1.0, MeOH).

295	1	實例 18/還原胺化/ 10%	m/z: $[M+H]^+$ = 349.3, R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.42 (2 H, m); 1.50 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.64–1.73 (2 H, m); 1.86 (2 H, dd, J = 15.0 and 7.6 Hz); 1.89–1.97 (2 H, m); 2.04–2.10 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.26–2.34 (2 H, m); 2.41 (2 H, s); 2.50 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.96 (1 H, m); 4.41 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.9 and 6.0 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.9; 33.7; 34.0; 34.4; 38.1; 40.9; 53.9; 54.3; 59.7; 65.7; 77.8; 123.2; 124.9; 126.2.
296	1	實例 18/還原胺化/ 12%	m/z: $[M+H]^+$ = 349.3, R_t = 0.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.32–1.76 (8 H, m); 1.85–2.06 (4 H, m); 2.13 (6 H, s); 2.34–2.57 (7 H, m); 3.47–3.52 (1 H, m); 3.69–3.77 (1 H, m); 3.80–3.90 (2 H, m); 6.87(1 H, dd, J = 3.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, br d, J = 5.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.0; 33.6; 34.2; 38.1; 38.6; 41.0; 53.9; 59.8; 67.8; 72.4; 123.4; 125.2; 126.2.
297	3	實例 424/醚化/ 70%	m/z: $[M+H]^+$ = 351.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.08–1.38 (6 H, m); 1.40 and 1.41 (6 H, 2 s); 1.42–1.82 (12 H, m); 2.06 (1 H, m); 2.26 (6 H, m); 3.17 (2 H, s); 3.18 (1 H, s); 3.28 (0.5 H, s); 3.48 (1.5 H, s); 3.54 (1.6 H, t, J = 7.4 Hz); 3.74 (0.4 H, t, J = 7.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.1; 25.0; 26.9; 27.0; 28.4; 29.4; 30.0; 30.6; 30.9; 34.4; 37.7; 39.1; 42.8; 44.1; 45.8; 46.3; 51.5; 51.7; 57.8; 57.9; 60.3; 60.9; 79.6; 79.8; 172.5.
298	3	實例 297/還原/ 84%	m/z: $[M+H]^+$ = 337.4, R_t = 1.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (6 H, s); 1.20–1.35 (6 H, m); 1.39–1.72 (12 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.26 (6 H, s); 2.39 (2 H, s) 2.41 (2 H, s); 2.65 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.20 (3 H, s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 23.7; 25.2; 27.3; 28.4; 32.6; 34.9; 37.9; 41.7; 44.4; 49.3; 56.0; 57.9; 64.5; 71.1; 75.9.

299	1	實例 18/烷化/ 2 步驟 62%	m/z: $[M+H]^+$ = 365.3, R_t = 1.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16 (6 H, s); 1.39 (2 H, ddd, J = 13.3 and 10.2 and 3.4 Hz); 1.52 (2 H, t, J = 6.7 Hz); 1.65–1.74 (4 H, m); 1.85–1.96 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–2.18 (2 H, m); 2.41–2.49 (4 H, m); 2.50–2.57 (2 H, m); 3.18 (3 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.3; 33.7; 34.4; 38.0; 38.1; 40.9; 49.1; 52.0; 54.1; 59.6; 65.8; 73.9; 123.2; 124.9; 126.1.
300	1	Ex. no.71/烷化/ 2 步驟 60%	m/z: $[M+H]^+$ = 359.4, R_t = 2.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16 (6 H, s); 1.24–1.33 (2 H, m); 1.47 (2 H, t, J = 6.6 Hz); 1.63–1.74 (4 H, m); 1.80–1.93 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.19–2.33 (2 H, m); 2.43–2.58 (6 H, m); 3.19 (3 H, s); 7.23–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.3; 31.1; 34.6; 37.9; 38.0; 38.1; 41.2; 49.1; 52.1; 54.0; 60.5; 65.7; 73.9; 126.4; 127.6; 127.7.
301	3	實例 291/還原/ 25%	m/z: $[M+H]^+$ = 323.4, R_t = 0.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.71 (3 H, d, J = 6.8 Hz); 1.12–1.32 (6 H, m); 1.36–1.74 (12 H; m); 1.96–2.12 (2 H, m); 2.22 (1 H, d, J = 9.3 Hz); 2.24 (6 H, s); 2.32 (1 H, td, J = 2.8 and 11.9 Hz); 2.46–2.54 (2 H, m); 2.64 (1 H, t, J = 11.8 Hz); 2.69–2.77 (1 H, m); 3.47 (1 H, t, J = 10.3 Hz); 3.66 (1 H, ddd, J = 2.6, 3.7 and 10.4 Hz); 6.53 (1 H, br s). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.0; 25.0; 27.15; 27.20; 28.5; 32.3; 32.5; 32.6; 34.7; 37.8; 41.5; 44.3; 54.4; 57.6; 64.8; 69.5; 71.7.
302	3	實例 291/還原/ 20%	m/z: $[M+H]^+$ = 321.4, R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15–1.34 (6 H, m); 1.38–1.74 (12 H, m); 2.04 (1 H, m); 2.23 (2 H, s); 2.26 (6 H, s); 2.49 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 2.69 (2 H, d, J = 7.2 Hz); 3.18 (1 H, m); 4.41 (2 H, t, J = 6.2 Hz); 4.76 (2 H, dd, J = 6.0 and 7.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.0; 27.3; 28.4; 33.1; 34.9; 35.0; 37.9; 41.6; 44.3; 54.6; 57.6; 59.9; 69.4; 76.6.
303	1	實例 71/還原胺化/ 51%	m/z: $[M+H]^+$ = 357.3, R_t = 1.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.21–1.34 (4 H, m); 1.43 (2 H, t, J = 6.7 Hz); 1.62–1.73 (5 H, m); 1.80–2.00 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.23–2.37 (4 H, m); 2.41–2.56 (4 H, m); 3.37 (2 H, dt, J = 12.0 and 1.9 Hz); 3.96 (2 H, dd, J = 10.8 and 3.5 Hz); 7.25–7.33 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.1; 31.8; 34.4; 34.5; 38.0; 41.3; 54.2; 63.1; 65.2; 68.0; 126.6; 127.6; 127.8.

304	1	實例 18/還原胺化/ 70%	m/z: $[M+H]^+$ = 363.4, R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20–1.42 (4 H, m); 1.50 (2 H, t, J = 6.5 Hz); 1.63–1.73 (5 H, m); 1.85–1.97 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.12–2.18 (2 H, m); 2.27 (2 H, d, J = 6.3 Hz); 2.40 (2 H, s); 2.45–2.54 (2 H, m); 3.37 (2 H, dt, J = 12.1 and 1.9 Hz); 3.95 (2 H, dd, J = 10.7 and 3.4 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.4 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.23 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.7 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.8; 33.8; 34.3; 34.4; 37.8; 38.1; 41.0; 54.3; 60.0; 63.1; 65.4; 68.0; 123.3; 125.0; 126.2.
305	1	實例 71/還原胺化/ 36%	m/z: $[M+H]^+$ = 357.4, R_t = 1.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25–1.53 (2 H, m); 1.43–1.53 (3 H, m); 1.65–1.80 (4 H, m); 1.82–1.93 (4 H, m); 1.95–2.02 (1 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.13–2.32 (2 H, m); 2.50–2.65 (6 H, m); 3.67–3.74 (1 H, m); 3.80–3.89 (2 H, m); 7.23–7.33 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.6; 30.9; 31.5; 34.3; 34.5; 38.0; 41.2; 53.7; 54.0; 60.7; 65.4; 67.6; 77.6; 126.6; 127.6; 127.7.
306	1	實例 18/還原胺化/ 34%	m/z: $[M+H]^+$ = 363.3, R_t = 1.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.59 (5 H, m); 1.65–2.05 (9 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.05–2.15 (2 H, m); 2.48–2.65 (6 H, m); 3.67–3.74 (1 H, m); 3.79–3.89 (2 H, m); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 25.6; 31.5; 33.6; 34.2; 34.5; 37.6; 38.1; 41.0; 53.8; 54.0; 59.6; 65.6; 67.6; 77.6; 123.3; 124.9; 126.2.
307	1	實例 129/ N-去甲基化/ 18%	m/z: [MH–HNMe]+ = 316.3, R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33 (1 H, br s); 1.47–1.68 (6 H, m); 1.70–1.92 (6 H, m); 1.93–2.09 (4 H, m); 2.11 (3 H, s); 2.23 (1 H, td, J = 15.4, 7.8 Hz); 2.29 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.11–3.18 (2 H, m); 6.88 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 6.96 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.5; 28.2; 28.7; 32.7; 33.6; 33.8; 34.2; 35.7; 38.1; 40.5; 44.6; 56.3; 57.7, 123.7; 126.3; 173.3.
308	2	實例 128/ N-去甲基化/ 35%		^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.37 (1 H, s); 1.47–1.69 (6 H, m); 1.69–2.11 (10 H, m); 2.12 (3 H, s); 2.22–2.25 (2 H, m); 2.21–2.30 (1 H, m); 3.15–3.20 (4 H, m); 6.86–6.90 (1 H, m); 6.96 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.0 and 0.6 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.5; 28.2; 28.7; 32.5; 336.; 33.7; 34.3; 35.7; 40.5; 43.3; 56.3; 58.9; 132.6; 126.4; 173.3.

309	1	實例 18/還原胺化/ 63%	m/z: $[M+H]^+$ = 363.3, R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.38 (2 H, ddd, J = 13.2 and 10.0 and 3.4 Hz); 1.46–1.62 (5 H, m); 1.65–1.74 (2 H, m); 1.84–1.98 (2 H, m); 1.99–2.08 (2 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.11–2.27 (2 H, m); 2.33–2.47 (4 H, m); 2.52 (2 H, t, J = 6.6 Hz); 3.30–3.36 (1 H, m); 3.74 (1 H, dd, J = 15.8 and 7.5 Hz); 3.83 (1 H, dt, J = 8.2 and 4.7 Hz); 3.91 (1 H, dd, J = 8.1 and 7.4 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.9 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.6 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.3; 32.5; 33.7; 34.3; 37.8; 38.1; 40.9; 53.9; 55.8; 59.6; 65.6; 67.8; 73.4; 77.2; 123.2; 125.0; 126.2; 143.1.
310	1	實例 431/烷化/ 56%	m/z: $[M+H]^+$ = 354.3, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33 (6 H, s); 1.37–1.47 (2 H, m); 1.69–1.79 (2 H, m); 1.85–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.18–2.30 (2 H, m); 2.39 (2 H, s); 3.31 (2 H, s); 3.34 (2 H, s); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.7; 30.1; 32.78; 32.84; 36.2; 38.0; 42.9; 51.0; 60.3; 124.5; 126.6; 127.5; 127.8; 175.3.
311	2	實例 24b/烷化/ 43%	m/z: $[M+H]^+$= 377.3 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 332.3 (99 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.49 (2 H, m); 1.64–1.81 (4 H, m); 1.86–1.92 (2 H, m); 1.94–2.05 (4 H, m); 2.06–2.14 (2 H, m, overlapped); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.19 (3 H, s); 3.34 (2 H, s); 3.50 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.8 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 0.7 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.2; 29.6; 32.6; 32.8; 35.8; 38.1; 43.9; 45.0; 49.6; 59.4; 79.8; 123.4; 124.9; 126.3, 174.6.
312	1	實例 431/烷化/ 55%	m/z: $[M+H]^+$= 371.3 (47 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 326.3 (100 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.39 (2 H, m); 1.66–1.78 (4 H, m); 1.82–1.88 (2 H, m); 1.90–1.99 (2 H, m); 2.01–2.09 (2 H, m, overlapped); 2.03 (6 H, s); 2.11–2.33 (2 H, m); 2.36 (2 H, s); 3.11 (5 H, s); 3.44 (2 H, s); 7.28–7.31 (3 H, m); 7.36–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.2; 29.5; 30.1; 32.9; 36.2; 38.1; 44.9; 49.5; 60.2; 79.7; 126.6; 127.6; 127.7, 174.6.

313	2	實例 24b/烷化/ 79%	m/z: $[M+H]^+$ = 351.3, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.19 (3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.42–1.51 (2 H, m); 1.73–1.82 (2 H, m); 1.93–2.07 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.35 (2 H, s); 3.44 (2 H, t, J = 5.3 H); 3.48 (2 H, q, J = 7.0 Hz); 3.52–3.57 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 32.6; 32.7; 35.8; 38.1; 42.4; 44.2; 59.3; 66.2; 68.5; 123.4; 124.9; 126.2; 173.8.
314	1	實例 18/醚化/ 47%	m/z: $[M+H]^+$ = 379.3, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25 (2 H, s); 1.32 (6 H, s); 1.36–1.46 (2 H, m); 1.58–1.74 (4 H, m); 1.84–2.06 (1.5 H, m); 2.09 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.14–2.24 (0.5 H, m); 2.45 (0.7 H, s); 2.46 (1.3 H, s); 3.21 (1.4 H, s); 3.22 (1.6 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.40 (1.2 H, s); 3.47 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 3.53 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 6.83 (1 H, m); 7.04 (1 H, m); 7.24 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19.1; 24.6; 24.8; 29.7; 31.0; 32.8; 33.2; 35.7; 37.0; 38.08; 38.10; 40.0; 42.0; 43.9; 45.0; 45.5; 45.8; 49.2; 49.3; 53.4; 55.6; 57.0; 59.7; 59.8; 74.9; 75.0; 123.3; 123.4; 124.8; 125.0; 126.1; 126.3; 143.7; 169.3; 169.4.
315	1	實例 18/醚化/ 48%	m/z: $[M+H]^+$ = 351.3, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.46 (2 H, m); 1.56–1.74 (4 H, m); 1.84–2.22 (4 H, m); 2.09 (3.5 H, s); 2.11 (2.5 H, s); 2.51 (2 H, t, J = 6.4 Hz); 3.34 (1.2 H, s); 3.35 (3 H, s); 3.37 (0.8 H, s); 3.47 (2 H, dd, J = 6.8 and 13.8 Hz); 3.60–3.73 (2 H, m); 6.83–6.86 (1 H, m); 7.01–7.06 (1 H, m); 7.21–7.25 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.0; 31.2; 32.9; 33.3; 34.6; 35.0; 35.4; 36.9; 38.1; 40.0; 42.0; 43.9; 45.1; 56.6; 58.8; 58.9; 59.9; 68.5; 123.2; 123.5; 124.9; 125.0; 126.0; 126.3; 169.6; 169.7.
316	1	實例 131/ N-去甲基化/ 12%	m/z: [MH–HNMe]+ = 302.3, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.00–0.05 (2 H, m); 0.40–0.45 (2 H, m); 0.55–0.66 (1 H, m); 1.38 (2 H, dd, J = 14.4 and 7.0 Hz); 1.43–1.57 (3 H, m); 1.69–1.81 (2 H, m); 1.82–2.04 (4 H, m); 2.11 (3 H, s); 2.30 (2 H, s); 3.13 (2 H, s); 3.28 –3.34 (2 H, m); 6.88 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 6.95 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.21 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 8.5; 28.7; 32.4; 32.7; 33.7; 35.7; 38.1; 42.6; 44.5; 56.3; 58.1; 123.7; 126.3; 173.4.

317	2	實例 24b/烷化/ 72%	m/z: $[M+H]^+$ = 365.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16 (3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.42–1.51 (2 H, m); 1.56–1.81 (4 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.30–3.38 (3 H, m); 3.31 (3 H, s); 6.85 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19.0; 32.8; 34.1; 35.6; 38.1; 39.4; 44.3; 56.1; 58.4; 59.3; 74.7; 123.4; 124.8; 126.3; 173.6.
318	2	實例 24b/烷化/ 54%	m/z: $[M+H]^+$ = 351.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.12 (3 H, d, J = 6.2 Hz); 1.40–1.51 (2 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.23 (1 H, dd, J = 14.1 and 6.8 Hz); 3.31–3.37 (3 H, m); 3.32 (3 H, s); 3.48–3.55 (1 H, m); 6.85 (1 H, d, J = 3.3 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, br d, J = 5.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.8; 32.6; 32.7; 32.8; 35.8; 39.1; 44.0; 47.4; 56.1; 59.4; 75.9; 123.4; 124.9; 126.3; 174.1.
319	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 12%	m/z: $[M+H]^+$ = 354.3, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.48 (4 H, m); 1.37 (6 H, s); 1.64–1.88 (2 H, m); 2.00–2.16 (2 H, m); 2.02 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 3.39 (2 H, s); 3.55 (2 H, s); 7.23–7.32 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.8; 29.9; 32.4; 33.0; 36.3; 37.9; 43.5; 49.0; 50.2; 51.1; 59.5; 59.7; 124.6; 126.7; 127.3; 127.7; 175.3.
320	1	實例 71/醯化/ 40%	m/z: $[M+H]^+$ = 373.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.31 (2 H, m); 1.33 (6 H, s); 1.48–1.70 (4 H, m); 1.74–2.00 (2 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.04 (3.4 H, s); 2.13–2.25 (0.8 H, m); 2.28–2.44 (1.2 H, m); 2.45 (0.8 H, s); 2.47 (1.2 H, s); 3.20 (1.2 H, s); 3.22 (1.8 H, s); 3.38–3.54 (4 H, m); 7.22–7.42 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 24.6; 24.8; 29.9; 30.6; 31.0; 31.4; 36.1; 37.6; 38.0; 40.3; 42.3; 43.8; 44.9; 45.5; 45.6; 49.19; 49.23; 55.2; 57.0; 60.6; 60.7; 74.7; 74.8; 126.3; 126.5; 127.57; 127.59; 127.63; 127.70; 137.5; 169.3; 169.4.
321	1	實例 24a/烷化/ 64%	m/z: $[M+H]^+$= 377.3 (1 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 332.3 (100 %), R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.42–1.49 (2 H, m); 1.64–1.78 (4 H, m); 1.82–1.89 (2 H, m); 1.92–2.01 (2 H, m); 2.02–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.13 (3 H, s); 3.18 (2 H, s); 3.46 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.2; 29.5; 32.7; 35.9; 38.1; 45.0; 49.5; 59.9; 79.7; 123.5; 125.0; 126.3, 174.6.

322	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 40%	m/z: $[M+H]^+$= 371.3 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 326.3 (73 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.31–1.38 (2 H, m); 1.66–1.81 (4 H, m); 1.87–1.93 (2 H, m); 1.95–2.03 (2 H, m); 2.06 (6 H, s); 2.09–2.15 (4 H, m); 2.35–2.46 (2 H, m); 3.20 (3 H, s); 3.40 (2 H, s); 3.50 (2 H, s); 7.28-7.32 (3 H, m); 7.38–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.2; 29.6; 30.0; 32.8; 35.9; 37.9; 44.2; 45.0; 49.6; 58.7; 79.8; 126.9; 127.7; 127.9, 174.6.
323	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 51%	m/z: $[M+H]^+$ = 345.4, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.13 (3 H, d, J = 6.2 Hz); 1.32–1.42 (2 H, m); 1.70–1.79 (2 H, m); 1.86–2.03 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.12 (2 H, d, J = 1.3 Hz); 2.15–2.26 (2 H, m); 3.24 (1 H, dd, J = 14.0 and 6.8 Hz); 3.30–3.43 (3 H, m); 3.33 (3 H, s); 3.48–3.56 (1 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.8; 30.1; 32.8; 36.0; 38.0; 44.4; 47.3; 56.1; 59.7; 75.9; 126.8; 127.5; 127.8; 174.1.
324	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 69%	m/z: $[M+H]^+$ = 359.4, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.16 (3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.32–1.42 (2 H, m); 1.55–1.80 (5 H, m); 1.90–2.00 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.14–2.28 (1 H, m); 3.26 (2 H, s); 3.30–3.37 (3 H, m); 3.32 (3 H, s); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19.0; 30.1; 32.9; 34.1; 35.7; 38.0; 39.4; 44.6; 56.1; 58.1; 74.7; 126.6; 127.4; 127.8; 173.6.
325	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 53%	m/z: $[M+H]^+$ = 331.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.41 (2 H, m); 1.470–1.79 (2 H, m); 1.70–2.02 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.13–2.30 (2 H, m); 3.34 (3 H, s); 3.37 (2 H, s); 3.42–3.47 (2 H, m); 3.48–3.53 (2 H, m); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 32.8; 36.0; 38.0; 42.2; 44.4; 58.6; 59.0; 70.7; 126.7; 127.5; 127.8; 173.9.
326	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 65%	m/z: $[M+H]^+$ = 345.4, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20 (3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.30–1.41 (2 H, m); 1.54–1.56 (2 H, m); 1.99–2.00 (2 H, m); 2.00 (6 H, s); 2.10 (2 H, s); 2.20 (2 H, br s); 3.38 (2 H, s); 3.44 (2 H, t, J = 5.3 Hz); 3.48 (2 H, q, J = 7.0 Hz); 3.52–3.57 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 30.1; 32.8; 36.0; 38.0; 42.4; 44.5; 59.2; 60.2; 66.2.; 68.6; 126.7; 127.5; 127.8; 173.8.

327	1	實例 18/醱化/ 42%	m/z: $[M+H]^+$ = 365.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20 (3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.33–1.46 (2 H, m); 1.57–1.74 (4 H, m); 1.82–2.20 (4 H, m); 2.08 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.20–2.27 (1 H, m); 2.58 (1 H, dd, J = 7.2 and 14.8 Hz); 3.24–3.58 (7 H, m); 3.82–3.94 (1 H, m); 6.83–6.86 (1 H, m); 7.01–7.06 (1 H, m); 7.21–7.25 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19.46; 19.52; 30.9; 31.0; 31.2; 32.7; 33.1; 33.4; 38.1; 40.0; 41.5; 41.9; 42.0; 43.9; 45.3; 56.4; 56.5; 59.7; 74.26; 74.29; 123.3; 123.4; 124.7; 124.9; 126.0; 126.3; 169.9.
328	1	實例 71/醱化/ 40%	m/z: $[M+H]^+$: = 359.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.21 (1.3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.22 (1.7 H, J = 6.1 Hz); 1.24–1.36 (2 H, m); 1.54 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 1.58–1.70 (2.8 H, m); 1.72–2.00 (2 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.03 (3.4 H, s); 2.12–2.40 (3 H, m); 2.52–2.64 (1 H, m); 3.24–3.56 (7 H, m); 3.80–3.94 (1 H, m); 7.20–7.44 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19.46; 19.53; 30.0; 30.1; 30.5; 30.8; 31.0; 31.3; 31.36; 31.40; 35.9; 37.5; 38.0; 38.1; 40.4; 41.5; 42.0; 42.3; 43.8; 45.1; 55.2; 56.3; 56.5; 60.8; 74.3; 77.5; 126.5; 126.7; 127.58; 127.60; 127.67; 127.73; 169.8; 169.9.
329	1	實例 71/醱化/ 50%	m/z: $[M+H]^+$ = 345.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22–1.36 (2 H, m); 1.50–1.70 (4 H, m); 1.78–2.00 (2 H, m); 2.02 (2.8 H, s); 2.03 (3.2 H, s); 2.14–2.40 (2 H, m); 2.51 (2 H, dd, J = 12.5 and 6.3 Hz); 3.348 (1.4 H, s); 3.353 (1.6 H, s); 3.37 (1.2 H, s); 3.41 (0.8 H, s); 3.35 (2 H, dd, J = 14.5 and 7.3 Hz); 3.68–3.73 (2 H, m); 7.22–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 30.6; 31.2; 31.4; 34.6; 35.0; 38.0; 38.1; 40.4; 42.3; 43.8; 45.1; 58.7; 58.8; 68.58; 68.60; 126.5; 126.6; 127.55; 127.60; 127.65; 127.71; 169.7.
330	1	實例/168 N-去甲基化/ 31%	$[M+H]^+$ = 327.3 (22 %) [MH–HNMe]+ = 296.3 (100 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.04 (2 H, m); 0.39–0.45 (2 H, m); 0.56–0.66 (1 H, m); 1.37 (3 H, dd, J = 14.4 and 7.0 Hz); 1.43–1.53 (2 H, m); 1.73–1.88 (4 H, m); 1.94 (1 H, s); 1.99 (3 H, s); 2.32 (2 H, s); 3.13 (2 H, s); 3.27–3.33 (2 H, m); 7.20–7.26 (1 H, m); 7.31–7.37 (4 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.3; 8.5; 28.6; 31.9; 32.4; 32.6; 35.3; 35.7; 42.6; 45.0; 56.7; 57.8; 126.0; 126.5; 128.3; 145.1; 173.5.

331	2	實例 173/ N-去甲基化/ 60%	m/z: $[M+H]^+$ = 341.4 (22 %) [MH–HNMe]+ = 310.3 (100 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.40 (1 H ,br s); 1.44–1.53 (2 H, m); 1.56–1.69 (4 H, m); 1.72–1.98 (8 H, m); 2.00 (3 H, s); 2.02–2.12 (1 H, m); 2.23 (2 H, s); 2.24–2.31 (1 H, m); 3.15–3.20 (4 H, m); 7.19–7.27 (2 H, m); 7.34–7.38 (4 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.6; 28.2; 28.7; 31.9; 32.5; 33.7; 34.3; 35.8; 40.5; 43.1; 56.8; 59.5; 125.9; 126.5; 128.3; 173.4.
332	2	實例 24b/烷化/ 36%	m/z: $[M+H]^+$= 365.3 (98 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 320.3 (100 %), R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (6 H, s); 1.43–1.49 (2 H, m); 1.74–1.80 (2 H, m); 1.97–2.08 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.20 (3 H; s); 3.26 (2 H; s); 3.41 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 0.9 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.0 and 0.8 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.7; 32.65; 32.74; 35.6; 38.1; 43.9; 49.2; 50.5; 59.4; 76.2; 123.4; 124.9; 126.3; 174.4.
333	1	實例 50/ N-去甲基化/ 29%	m/z: $[M+H]^+$ = 347.3 (26 %) [MH–HNMe]+ = 316.3 (100 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$):1.39–1.51 (3 H, m); 1.64–1.93 (10 H, m); 1.94–2.09 (2 H, m); 2.11 (1,4 H, s); 2.13 (1,6 H, s); 2.13–2.20 (2 H, m); 2.36 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 2.37 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 2.68–2.80 (1 H, m); 3.28 (1,2 H, s); 3.33 (0,8 H, s); 3.43–3.51 (2 H, m); 6.88–6.91 (1 H, m); 6.96 (1 H, dt, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, ddd, J = 5.1, 3.3 and 1.15 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.74; 18.76; 28.58; 28.62; 28.65; 28.68; 30.79; 30.95; 32.23; 32.37; 34.17; 34.18; 35.82; 38.10; 40.25; 41.24; 41.68; 42.31; 43.90; 45.20; 56.19; 56.76; 56.83; 57.6; 123.70; 123.72; 126.29; 126.44; 171.08.
334	2	實例 24b/烷化/ 69%	m/z: $[M+H]^+$ = 365.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.12 (3 H, d, J = 6.2 Hz); 1.19 (3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.41–1.51 (2 H, m); 1.73–1.82 (2 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.18 (2 H, s); 3.17 (1 H, dd, J = 14.0 and 7.2 Hz); 3.31–3.44 (4 H, m); 3.52–3.67 (2 H, m); 6.85 (1 H, br d, J = 3.0 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, br d, J = 5.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.7; 17.6; 32.7; 35.8; 38.1; 44.0; 47.9; 59.3; 60.2; 63.9; 74.1; 123.4; 124.8; 126.3; 174.0.

335	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 47%	m/z: $[M+H]^+$ = 359.4, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.13 (3 H, d, J = 6.2 Hz); 1.20 (3 H, t, J = 7.0 Hz); 1.30–1.44 (2 H, m); 1.71–1.79 (2 H, m); 1.90–2.02 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12 (2 H, d, J = 1.7 Hz); 2.13–2.25 (2 H, m); 3.18 (1 H, dd, J = 14.0 and 7.2 Hz); 3.33–3.47 (4 H, m); 3.53–3.68 (2 H, m); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.7; 17.6; 30.1; 32.8; 35.9; 38.0; 44.4; 47.9; 60.1; 63.9; 74.1; 126.7; 127.5; 127.7; 174.0.
336	2	實例 153/烷化/ 71%	m/z: $[M+H]^+$ = 393.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.18 (6 H, s); 1.41–1.50 (2 H, m); 1.63–1.76 (4 H, m); 1.85–1.97 (2 H, m); 1.99–2.09 (2 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.16 (2 H, s); 2.46 (3 H, d, J = 1.0 Hz); 3.19 (3 H, s); 3.21 (2 H, s); 3.28–3.34 (2 H, m); 6.61 (1 H, d, J = 3.5 Hz); 6.66–6.69 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 24.9; 32.7; 32.8; 35.5; 36.7; 38.1; 38.2; 44.5; 49.1; 49.2; 57.9; 59.4; 73.5; 124.5; 124.9; 137.9; 173.4.
338	1	實例 71/醯化/ 30%	m/z: $[M+H]^+$ = 373.4, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (1.4 H, t, J = 7.0 Hz); 1.17 (1.6 H, t, J = 7.0 Hz); 1.21 (1.4 H, d, J = 6.1 Hz); 1.22 (1.6 H, d, J = 6.1 Hz); 1.24–1.36 (2 H, m); 1.50–1.70 (4 H, m); 1.80–2.0 (2 H, m); 2.02 (3 H, s); 2.03 (3 H, s); 2.14–2.40 (2 H, m); 2.23 (0.5 H, dd, J = 5.7 and 2.2 Hz, overlapped); 2.26 (0.5 H, dd, J = 5.7 and 2.1 Hz, overlapped); 2.58 (0.6 H, dd, J = 13.8 and 6.4 Hz); 2.60 (0.4 H, dd, J = 13.9 and 7.0 Hz); 3.26–3.70 (6 H, m); 3.90–4.01 (1 H, m); 7.20–7.42 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.61; 15.63; 20.28; 20.32; 29.5; 30.0; 30.7; 30.8; 31.0; 31.4; 36.0; 37.4; 38.0; 38.1; 40.4; 42.0; 42.1; 42.3; 43.8; 45.3; 53.4; 55.1; 56.7; 60.7; 64.09; 64.13; 72.7; 72.8; 126.5; 126.6; 127.58; 127.61; 127.67; 127.72; 137.5; 169.9; 170.1.

339	1	實例 18/醯化/40%	m/z: $[M+H]^+$ = 379.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.151 (1.4 H, t, J = 7.0 Hz); 1.158 (1.6 H, t, J = 7.0 Hz); 1.21 (3 H, d, J = 6.1 Hz); 1.33–1.46 (2 H, m); 1.57–1.74 (4 H, m); 1.76–2.20 (4 H, m); 2.09 (2.5 H, s); 2.10 (3.5 H, s); 2.22 (0.4 H, dd, J = 5.7 and 2.1 Hz); 2.26 (0.6 H, dd, J = 5.7 and 2.1 Hz); 2.58 (1 H, dd, J = 7.4 and 14.5 Hz); 3.20–3.70 (6 H, m); 3.90–4.00 (1 H, m); 6.83–6.87 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.21–7.25 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.61; 15.63; 20.27; 20.32; 30.9; 31.1; 31.2; 32.80; 32.83; 33.28; 33.35; 35.6; 36.8; 38.08; 38.09; 40.0; 41.9; 42.0; 42.3; 43.8; 45.2; 53.4; 55.4; 56.7; 59.9; 64.09; 64.13; 72.6; 72.8; 123.3; 123.4; 124.7; 124.9; 126.0; 126.3; 169.9; 170.1.
340	2	實例 162 步驟 3/烷化/33%	m/z: $[M+H]^+$= 359.4 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 314.3 (99 %), R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.15 (6 H, s); 1.34–1.41 (2 H, m); 1.72–1.78 (2 H, m); 1.92–2.06 (2 H, m, overlapped); 2.04 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.15–2.25 (2 H, m); 3.21 (3 H; s); 3.27 (2 H; s); 3.45 (2 H, s); 7.28–7.30 (3 H, m); 7.37–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.7; 30.2; 32.8; 35.8; 38.0; 44.2; 49.2; 50.4; 60.3; 76.2; 126.7; 127.5; 127.7; 174.5.
341	2	實例 217/ N-去甲基化/40%	m/z: $[M+H]^+$ = 377.3 (100 %) [MH–HNMe]+ = 346.3 (50 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43 (1 H, s); 1.49–1.66 (3 H, m); 1.68–2.05 (11 H, m); 2.05–2.19 (2 H, m); 2.12 (3 H, s); 2.24 (2 H, s); 3.16 (3 H, s); 3.23 (2 H, s); 3.24–3.30 (2 H, m); 6.88 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 6.97 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.5; 28.8; 31.3; 32.0; 32.5; 33.7; 35.8; 37.8; 43.5; 49.4; 56.3; 78.3; 123.7; 126.5; 173.4.
342	1	實例 71/醯化/71%	$[M+H]^+$: m/z = 341.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22–1.36 (2 H, m); 1.48–1.68 (4 H, m); 1.72–2.00 (4 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.03 (3.4 H, s); 2.06–2.42 (6 H, m); 3.01–3.21 (1 H, m); 3.23 (1.2 H, s); 3.32 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.39 (0.8 H, s); 3.44 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.20–7.42 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.1; 24.7; 24.65; 24.71; 25.4; 25.4; 30.1; 30.9; 31.0; 31.5; 35.7; 38.0; 38.1; 38.2; 38.3; 39.1; 40.1; 42.2; 43.8; 44.2; 47.8; 55.3; 55.5; 60.7; 126.5; 126.7; 127.59; 127.63, 127.66; 127.73; 137.3; 173.4.

343	1	實例 71/醚化/ 86%	$[M+H]^+$: m/z = 329.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.11 and 1.13 (6 H, 2 d, J = in each case 4.5 Hz); 1.20–1.38 (2 H, m); 1.54 (1.2 H, t, J = 7.3 Hz); 1.58–1.70 (2.8 H, m); 1.74–2.00 (2 H, m); 2.02 (2.6 H, s); 2.04 3.4 H, s); 2.14–2.44 (2 H, m); 2.54–2.68 (1 H, m); 3.28 (1.2 H, s); 3.40 (0.8 H, s); 3.42–3.50 (2 H, m); 7.22–7.44 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 19.07; 19.08; 30.1; 30.9; 31.0; 31.5; 32.0; 32.2; 35.8; 37.7; 38.0; 38.1; 40.2; 42.1; 44.0; 44.7; 53.4; 55.2; 56.0; 60.8; 126.5; 126.7; 127.58; 127.62; 127.66; 127.75; 137.5; 175.79; 175.83.
344	2	實例 24b/烷化/ 68%	m/z: $[M+H]^+$ = 358.3, R_t = 2.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.07 (2 H, dd, J = 7.3 and 5.1 Hz); 1.28 (2 H, dd, J = 7.3 and 5.1 Hz); 1.46–1.56 (2 H, m); 1.80–1.92 (2 H, m); 2.00–2.15 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 3.35 (2 H, s); 3.47 (2 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.0 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 9.3; 13.4; 32.5; 32.6; 36.1; 38.0; 41.0; 43.6; 46.9; 58.6; 59.1; 122.3; 123.3; 124.7; 126.3; 142.8; 174.4.
345	1	實例 71/醚化/ 19%	$[M+H]^+$ = 357.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88–0.98 (2 H, m); 1.08–1.16 (2 H, m); 1.27–1.37 (2 H, m); 1.50–1.58 (1 H, m); 1.58–1.72 (3 H, m); 1.85–2.01 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.16–2.39 (2 H, m); 3.28 (3 H, s); 3.44 (0.8 H, s); 3.49 (1.2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.67 (1.2 H, s); 3.74 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 7.26–7.43 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.3; 12.5; 29.7; 30.2; 30.6; 31.0; 31.5; 35.3; 38.0; 38.1; 39.7; 42.1; 44.8; 45.2; 56.1; 56.2; 56.5; 64.1; 1266.; 127.6; 127.7; 169.7.
346	1	實例 333/還原/ 48%	m/z: $[M+H]^+$ = 333.3, $[MH-HNMe]+$ = 302.3, R_t = 1.3 and 1.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.51 (2 H, m); 1.54–1.71 (8 H, m); 1.77–1.88 (4 H, m); 1.90–2.08 (5 H, m); 2.11 (3 H, s); 2.21–2.30 (3 H, m); 2.39 (2 H, s); 2.52 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 6.88 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 6.94 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.20 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.7; 28.4; 28.7; 34.1; 34.5; 36.1; 36.4; 41.0; 54.2; 54.8; 56.5; 66.9; 123.5; 126.2.

347	2	實例 24b/烷化/ 67%	m/z: $[M+H]^+$ = 391.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22–1.35 (2 H, m); 1.40–1.50 (5 H, m); 1.60–1.68 (2 H, m); 1.70–1.81 (2 H, m); 1.95–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.13 (2 H, s); 3.19 (2 H, s); 3.30 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.36 (2 H, dt, J = 11.8 and 2.0 Hz); 3.94 (2 H, br dd, J = 10.5 and 3.2 Hz); 6.85 (1 H, d, J = 3.2 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 4.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 32.7; 32.8; 32.9; 34.1; 35.6; 38.0; 39.6; 44.2; 57.8; 59.2; 67.9; 123.4; 124.9; 126.3; 173.5.
348	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 52%	m/z: $[M+H]^+$ = 385.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.52 (7 H, m); 1.60–1.68 (2 H, m); 1.69–1.79 (2 H, m); 1.80–2.03 (2 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.13 (2 H, s); 2.14–2.30 (2 H, m); 3.24 (2 H, s); 3.30 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.36 (2 H, dt, J = 11.8 and 2.2 Hz); 3.95 (2 H, br dd, J = 10.6 and 4.5 Hz); 7.27–7.33 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.2; 32.7; 32.8; 32.9; 34.1; 35.7; 38.0; 39.6; 44.5; 57.7; 60.1; 67.9; 126.8; 127.5; 127.8; 173.6.
349	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 70%	m/z: $[M+H]^+$ = 352.3, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.07 (2 H, dd, J = 7.5 and 5.1 Hz); 1.29 (2 H, dd, J = 7.4 and 5.1 Hz); 1.37–1.49 (2 H, m); 1.76–1.89 (2 H, m); 1.96–2.12 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12–2.25 (4 H, m); 3.36 (2 H, s); 3.51 (2 H, s); 7.24–7.32 (3 H, m); 7.35–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 9.3; 13.4; 30.2; 32.7; 36.3; 37.9; 43.7; 46.9; 58.5; 60.0; 122.3; 126.6; 127.4; 127.6; 174.3.
350	1	實例 71/醯化/ 62%	m/z: $[M+H]^+$ = 385.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.39 (4 H, m); 1.52–1.73 (6 H, m); 1.80–2.01 (2 H, m); 2.03 and 2.06 (6 H, 2 s); 2.10–2.26 (4 H, m); 2.32–2.43 (1 H, m); 3.35 (1 H, s); 3.38–3.49 (5 H, m); 3.90–3.97 (2 H, m); 7.27–7.42 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.1; 30.8; 31.2; 31.4; 32.0; 33.10; 33.13; 35.9; 37.5; 38.0; 38.1; 40.3; 41.2; 41.7; 42.3; 43.9; 45.2; 55.2; 56.5; 60.9; 67.9; 126.5; 126.8; 127.6; 127.7; 127.9; 170.4; 170.5.

351	1	實例 18/醯化/ 78%	m/z: $[M+H]^+$ = 391.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20–1.45 (4 H, m); 1.58–1.64 (1 H, m); 1.64–1.74 (5 H, m); 1.80–2.08 (3 H, m); 2.10 and 2.12 (6 H, 2 s); 2.14–2.26 (4 H, m); 3.31 (1 H, s); 3.36–3.50 (5 H, m); 3.90–3.97 (2 H, m); 6.83–6.88 (1 H, m); 7.01–7.08 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 31.1; 31.2; 31.9; 32.0; 32.8; 33.10; 33.14; 33.4; 35.5; 37.0; 38.1; 40.1; 41.3; 41.7; 42.0; 43.9; 45.2; 55.4; 56.6; 59.9; 67.9; 123.3; 123.6; 124.9; 125.1; 126.2; 126.4; 170.40; 170.44.
352	1	實例 71/還原胺化/ 37%	m/z: $[M+H]^+$ = 338.3, R_t = 0.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.84 (2 H, dd, J = 7.1 and 5.1 Hz); 1.24 (2 H, dd, J = 7.1 and 5.0 Hz); 1.26–1.35 (2 H, m); 1.47 (2 H, t; J = 6.9 Hz); 1.62–1.76 (2 H, m); 1.77–1.96 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.12–2.40 (2 H, m); 2.47 (2 H, s); 2.54 (2 H, s); 2.59 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 7.23–7.41 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 9.7; 13.1; 28.4; 31.2; 34.3; 38.1; 41.4; 53.4; 60.2; 60.6; 65.4; 123.2; 126.3; 127.6.
353	2	實例 24b/烷化/ 73%	$[M+H]^+$: m/z = 372.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.43–1.53 (2 H, m); 1.77–1.87 (2 H, m); 1.90–2.32 (8 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.22 (2 H, s); 2.43–2.53 (2 H, m); 3.42 (2 H, s); 3.62 (2 H, s); 6.84 (1 H, dd, J = 3.5 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.7; 30.4; 32.4; 32.6; 35.3; 36.0; 38.0; 42.7; 43.3; 48.2; 53.4; 59.3; 123.3; 123.9; 124.8; 126.3; 175.0.
354	1	實例 71/醯化/ 51%	m/z: $[M+H]^+$= 354.3 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 399.4 (87 %), R_t = 4.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25–1.35 (2 H, m); 1.53–1.57 (1 H, m); 1.58–1.69 (3 H, m); 1.70–1.80 (2 H, m); 1.83–1.89 (3 H, m); 1.92–2.00 (1 H, m); 2.01–2.14 (4 H, m, overlapped); 2.03 (4 H, s); 2.04 (2 H, s); 2.20–2.26 (3 H, m); 2.28–2.37 (1 H, m); 3.11 (1 H, s); 3.13 (2 H, s); 3.35 (1 H, s); 3.41 (1 H, s); 3.46 (2 H, dd, J = 13.4 and 7.0 Hz); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.35–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.3; 12.4; 28.1; 28.5; 29.3; 29.4; 30.1; 30.7; 31.2; 31.29; 31.33; 31.5; 36.0; 37.7; 38.0; 38.1; 40.4; 42.3; 44.1; 45.0; 49.2; 49.3, 55.3, 55.4; 78.87; 78.89; 126.5, 126.7; 127.60; 127.65, 127.70; 127.8; 171.9; 172.0.

355	1	實例 18/醯化/ 36%	m/z: $[M+H]^+$= 405.3 (26 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 360.3 (100 %), R_t = 4.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.35–1.45 (2 H, m); 1.56–1.80 (8 H, m); 1.83–1.89 (2 H, m); 1.92–1.99 (2 H, m); 2.01–2.06 (2 H, m); 2.07–2.13 (2 H, m, overlapped); 2.10 (3 H, s); 2.11 (3 H, s); 2.20–2.26 (2 H, m); 3.11 (1.3 H, s); 3.13 (1.7 H, s); 3.32 (1 H, s); 3.38 (1 H, s); 3.47 (2 H, td, J = 12.0 and 7.2 Hz); 6.85–6.87 (1 H, m); 7.02–7.06 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.4; 28.1; 28.5; 29.3; 29.4; 31.15; 31.22; 31.3; 32.9; 33.3; 38.1; 40.1; 42.1; 44.1; 45.0; 49.2; 78.9; 123.4; 123.5; 124.9; 126.2; 126.3; 171.9.
356	1	實例 18/醯化/ 21%	$[M+H]^+$: m/z = 363.3, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89–0.96 (2 H, m); 1.08–1.15 (2 H, m); 1.35–1.46 (2 H, m); 1.57–1.64 (1 H, m); 1.64–1.76 (3 H, m); 1.90–2.05 (2 H, m); 2.05–2.20 (2 H, m); 2.10 and 2.11 (6 H, 2s); 3.28 (3 H, s); 3.40 (0.8 H, s); 3.51 (1.2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.62 (1.2 H, s); 3.76 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.02–7.07 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.3; 12.5; 30.8; 31.2; 32.9; 33.2; 34.8; 37.2; 38.1; 39.5; 41.9; 44.8; 45.2; 56.1; 56.2; 56.7; 59.9; 64.1; 64.2; 123.3; 123.4; 124.8; 126.1; 126.2; 169.6.
357	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 67%	$[M+H]^+$: m/z = 366.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.45 (2 H, m); 1.72–1.85 (2 H, m); 2.01 (6 H, s); 2.03–2.30 (8 H, m); 2.16 (2 H, s); 2.42–2.53 (2 H, m); 3.44 (2 H, s); 3.62 (2 H, s); 7.24–7.31 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.5; 30.0; 30.4; 32.4; 35.3; 36.3; 37.9; 41.0; 43.7; 48.2; 59.0; 59.9; 123.9; 126.7; 127.2; 127.7; 175.1.
358	1	實例 356/還原/ 80%	$[M+H]^+$: m/z = 349.3, R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.44–0.48 (2 H, m); 0.74–0.80 (2 H, m); 1.34–1.44 (2 H, m); 1.52 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.66–1.77 (2 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m, 2H); 2.1 (6 H, s); 2.06–2.15 (2 H, m); 2.53 (2 H, s); 2.58 (2 H, s); 2.61 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 3.34 (3 H, s); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.22 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz,). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 11.7; 29.7; 33.7; 34.2; 38.1; 41.0; 54.2; 54.6; 59.4; 59.8; 60.3; 66.1; 123.3; 125.0; 126.1.

359	1	實例 71/還原胺化/ 19%	$[M+H]^+$: m/z = 352.4, R_t = 0.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.33 (2 H, m); 1.44 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.75 (2 H, m); 1.80–2.35 (8 H, m); 2.05 (6 H, br s); 2.43–2.52 (2 H, m); 2.57 (2 H, s); 2.62 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 2.72 (2 H; s); 7.25–7.42 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 17.00; 25.9; 30.9; 31.3; 34.1; 36.5; 38.0; 41.6; 54.1; 62.1; 66.1; 124.7; 126.5; 127.5; 127.6.
360	1	實例 18/還原胺化/ 28%	m/z: $[M+H]^+$ = 344.3, R_t = 0.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.83 (2 H, dd, J = 7.1 and 5.0 Hz); 1.24 (2 H, dd, J = 7.1 and 5.0 Hz); 1.34–1.44 (2 H, m); 1.53 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.68–1.80 (2 H, m); 1.84–2.20 (2 H, m); 2.30–2.22 (8 H, m); 2.47 (2 H, s); 2.51 (2 H, s); 2.61 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 6.86 (1 H, d, J = 3.2 Hz); 7.04 (1 H, d, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.23 (1 H, d, J = 4.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 9.7; 13.0; 33.7; 34.1; 38.0; 41.1; 53.6; 60.0; 123.2; 124.9; 126.2.
361	1	實例 18/還原胺化/ 20%	$[M+H]^+$: m/z = 358.3, R_t = 0.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.33–1.43 (2 H, m); 1.56 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 1.65–1.78 (2 H, m); 1.80–2.26 (8 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.42–2.55 (2 H, m); 2.52 (2 H, s); 2.64 (2 H, t, J = 6.9 Hz); 3.80 (2 H, s); 6.85 (1 H, br d, J = 3 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.0 and 3.6 Hz); 7.23 (1 H, br d, J = 5 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$):16.6; 16.9; 28.4; 31.3; 33.4; 33.7; 36.6; 37.4; 38.1; 41.3; 54.0; 62.0; 65.9; 123.3; 124.8; 126.0.
362	1	實例 71/醯化/ 51%	$[M+H]^+$: m/z = 394.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.23–1.37 (2 H, m); 1.56 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.59–1.72 (3 H, m); 1.84–1.99 (2 H, m); 2.024 (2.7 H, s); 2.035 (3.3 H, s); 2.05–2.40 (10 H, m); 2.44–2.57 (2 H, m); 3.34 (1.1 H, s); 3.40 (0.9 H, s); 3.44 (2 H, m); 7.23–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.7; 30.1; 30.3; 30.7; 31.0; 31.4; 31.8; 32.6; 32.7; 35.3; 35.95; 38.03; 37.5; 37.8; 40.4; 42.2; 44.0; 44.8; 55.2; 56.3; 60.7; 124.23; 124.33; 126.4; 126.7; 127.5; 127.6; 127.67; 127.73; 169.8.
363	1	實例 18/醯化/ 60%	$[M+H]^+$: m/z = 400.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.46 (2 H, m); 1.58–1.76 (4 H, m); 1.85–2.22 (16 H, m); 2.30–2.38 (2 H, m); 2.42–2.58 (2 H, m); 3.30 (1.1 H, s); 3.36 (0.9 H, s); 3.47 (2 H, m); 6.81–6.87 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m), 7.20–7.25 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 16.6; 30.1; 30.3; 30.9; 31.2; 31.80; 31.83; 32.71;32.77; 33.1; 35.3; 35.2; 36.8; 38.0; 38.1; 40.0; 42.1; 44.2; 45.0; 55.4; 56.4; 59.9; 64.1; 123.4; 123.5; 124.28; 124.33; 124.9; 126.0; 126.3; 169.8.

365	1	實例 71/醯化/64%	m/z: $[M+H]^+$ = 327.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.70–0.78 (2 H, m); 0.95–1.01 (2 H, m); 1.26–1.37 (2 H, m); 1.52–1.73 (5 H, m); 1.85–2.00 (2 H, m); 2.03 and 2.08 (6 H, 2 s); 2.15–2.30 (1 H, m); 2.33–2.45 (1 H, m); 3.41 (1 H, s); 3.44–3.49 (1 H, m); 3.56 (1 H, s); 3.62 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 7.24–7.43 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.3; 7.33; 12.2; 12.5; 30.0; 30.7; 31.3; 31.4; 36.1; 37.6; 38.0; 38.1; 40.3; 42.2; 44.2; 44.9; 54.5; 56.1; 126.5; 127.6; 127.7; 127.9; 172.1; 172.2.
366	1	實例 71/醯化/63%	m/z: $[M+H]^+$ = 343.4, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.97 (6 H, t, J = 6.5 Hz); 1.24–1.35 (2 H, m); 1.51–1.56 (1 H, m); 1.59–1.68 (3 H, m); 1.75–2.03 (2 H, m); 2.04 and 2.07 (6 H, 2 s); 2.10–2.25 (4 H, m); 2.30–2.45 (1 H, m); 3.36 (1 H, s); 3.40–3.49 (3 H, m); 7.24–7.43 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.7; 22.73; 25.57; 25.6; 30.0; 30.8; 31.2; 31.4; 36.1; 38.0; 38.1; 40.3; 42.2; 43.3; 43.75; 43.8; 45.2; 55.1; 56.4; 126.5; 127.6; 127.7; 127.8; 171.4; 171.5.
367	1	實例 364 步驟 1/醯化/45%	m/z: $[M+H]^+$= 335.4 (100 %), R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.03–0.07 (2 H, m); 0.39–0.43 (2 H, m); 0.67–0.77 (1 H, m); 0.91 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.16–1.68 (16 H, m); 1.71 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.78 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.20 (3 H, s); 2.22 (3 H, s); 2.31–2.36 (2 H, m); 3.23 (1 H, s); 3.28 (1 H, s); 3.49 (2 H, dt, J = 7.2 and 2.7 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.5; 10.73; 10.74; 14.17; 14.19; 23.7; 23.8; 26.1; 26.6; 28.0; 28.9; 30.17; 30.20; 30.5; 30.6; 30.8; 33.8; 34.4; 34.8; 36.3; 37.3; 37.4; 40.3; 42.2; 44.2; 45.3; 56.5; 58.7; 171.85; 171.89.
368	1	實例 364 步驟 1/醯化/17%	m/z: $[M+H]^+$= 367.4 (100 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.88 (3 H, J = 7.1 Hz); 1.125 (3 H, s); 1.128 (3 H, s); 1.15–1.42 (10 H, m); 1.49–1.65 (4 H, m); 1.68 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 1.76 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 1.79–1.83 (2 H, m); 2.17 (3 H, s); 2.18 (3 H, s); 2.21–2.26 (2 H, m); 3.14 (3 H, s); 3.19 (1.2 H, s); 3.25 (0.8 H, s); 3.44–3.48 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 14.2; 23.7; 23.8; 25.0; 25.1, 26.1; 26.6, 28.0; 28.6, 28.8; 29.1; 30.2; 30.46; 30.52; 30.7; 33.8; 34.0; 34.1; 36.2; 37.29; 37.34; 40.3; 42.2; 44.3; 45.2; 49.15; 49.17; 56.4; 56.5; 56.6; 58.6; 73.90; 73.93; 171.88; 171.91.

389	1	實例 345/還原/ 68%	$[M+H]^+$: m/z = 343.4, R_t = 0.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.44–0.48 (2 H, m); 0.75–0.80 (2 H, m); 1.22–1.34 (2 H, m); 1.45 (2 H, t, J = 6.8 Hz); 1.64–1.73 (2 H, m); 1.78–1.96 (2 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.20–2.34 (2 H, m); 2.55–2.62 (6 H, m); 3.34 (3 H, s); 7.23–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 11.6 (2 C); 31.13 (2 C); 34.5 (2 C); 38.1 (2 C); 38.3; 41 2; 54.2; 54.7; 59.6; 60.3; 60.6; 66.2; 126.4; 127.6 (2 C); 127.8 (2 C); 136.6.
370	2	實例 24b/烷化/ 65%	m/z: $[M+H]^+$ = 349.3, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (6 H, d, J = 6.6 Hz); 1.34–1.60 (5 H, m); 1.70–1.80 (3 H, m); 1.90–2.09 (3 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 3.20 (2 H, s); 3.24–3.30 (2 H, m); 6.85 (1 H, d, J = 3.1 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.24 (1 H, d, J = 5.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.5; 25.9; 32.7; 32.8; 35.5; 36.0; 38.1; 40.7; 44.4; 57.8; 59.3; 123.5; 124.9; 126.3; 173.4.
371	1	實例 71/醯化/ 62%	$[M+H]^+$: m/z = 380.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.84–0.89 (2 H, m); 1.14–1.22 (2 H, m); 1.23–1.36 (2 H, m); 1.51–1.71 (4 H, m); 1.79–1.85 (2 H, m); 1.86–1.98 (2 H, m); 2.00 (2.8 H, s); 2.03 (3.2 H, s); 2.12–2.40 (2 H, m); 2.46–2.55 (2 H, m); 3.37 (1.1 H, s); 3.38 (0.9 H, s); 3.40–3.50 (2 H, m); 7.20–7.40 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 9.4; 13.97; 13.99; 30.1; 30.2; 30.5; 30.6; 31.0; 31.2; 32.0; 32.5; 35.7; 37.5; 37.9; 38.0; 40.4; 42.2; 44.0; 45.0; 55.2; 56.5; 60.7; 123.16; 123.25; 126.4; 126.6; 127.5; 127.6; 127.69; 127.74; 137.0; 169.8; 169.8.
372	1	實例 18/醯化/ 59%	$[M+H]^+$: m/z = 386.3, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.85–0.90 (2 H, m); 1.17–1.26 (2 H, m); 1.32–1.46 (2 H, m); 1.56–1.77 (4 H, m); 1.80–1.87 (2 H, m); 1.89–2.05 (4 H, m); 2.06–2.25 (6 H, m); 2.49–2.57 (2 H, m); 3.31 (0.4 H, s); 3.36 (1.6 H, s); 3.41–3.55 (2 H, m); 6.83–6.88 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 9.4; 30.1; 30.2; 31.0; 32.1; 32.5; 32.9; 33.2; 37.1; 38.05; 38.12; 40.0; 40.2; 42.0; 42.1; 43.9; 44.2; 45.1; 45.8; 55.4; 56.6; 59.8; 114.6; 123.2; 123.3; 123.4; 123.5; 124.8; 126.13; 126.18; 126.3; 169.7.

373	1	實例 18/醯化/80%	m/z: $[M+H]^+$= 377.3 (77 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 332.3 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.64–0.68 (2 H, m); 0.83–0.87 (2 H, m); 1.35–1.45 (2 H, m); 1.63 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 1.66–1.78 (2 H, m, overlapped); 1.72 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 1.94–2.21 (4 H, m, overlapped); 2.09 (2.5 H, s); 2.11 (3.5 H, s); 2.67 (2 H, d, J = 3.3 Hz); 3.28 (1.2 H, s), 3.30 (1.8 H, s); 3.37 (0.8 H, s); 3.40 (1.2 H, s); 3.49 (0.8 H, t, J = 7.1 Hz); 3.56 (1.2 H, t, J = 7.1 Hz); 6.84–686 (1 H, m); 7.02–7.06 (1 H, m); 7.22–725 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 11.8; 11.87; 11.90; 31.0; 31.2; 32.8; 33.2; 35.4; 37.0; 38.1; 38.4; 38.7; 40.1; 42.1; 44.1; 45.5; 54.42; 54.44; 55.6; 57.2; 59.7; 59.76; 59.81; 123.3; 123.4; 124.8; 125.0; 126.1; 126.3; 169.2; 169.3.
374	1	實例 71/醯化/65%	m/z: $[M+H]^+$= 371.4 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 326.3 (87 %), R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$):): 0.64–0.68 (2 H, m); 0.83–0.88 (2 H, m); 1.32 (2 H, ddd, J = 13.6, 8.0 and 3.0 Hz); 1.56 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 1.62–1.70 (2 H, m, overlapped); 1.65 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 1.86–1.99 (2 H, m); 2.03 (2 H, s); 2.04 (4 H, s); 2.16–2.25 (0.8 H, m); 2.27–2.35 (1.2 H, m); 2.66 (0.8 H, s), 2.68 (1.2 H, s); 3.28 (1.2 H, s); 3.31 (1.8 H, s); 3.41 (0.8 H, s); 3.44 (1.2 H; s); 3.47 (1.2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.54 (0.8 H, t, J = 7.2 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.35–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 11.90; 30.0; 30.7; 31.2; 31.5; 35.8; 37.6; 38.0; 38.1; 38.4; 38.8; 40.3; 42.4; 44.1; 45.5; 54.45; 54.46; 55.4; 57.0; 59.80; 59.83; 60.8; 126.5; 126.7; 127.56; 127.62; 127.68; 127.75; 169.27; 169.31.
375	1	實例 364 步驟 1/醯化/37%	m/z: $[M+H]^+$= 335.4 (100 %), R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.16–1.46 (10 H, m); 1.51–1.94 (10 H, m); 2.10-2.17 (2 H, m); 2.20 (3 H, s); 2.22 (3 H, s); 2.35 (2 H, dd; J = 7.4–2.7 Hz); 2.66–2.78 (1 H, m); 3.19 (1.2 H, s); 3.26 (0.8 H, s); 3.43–3.49 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.16; 14.18; 18.74; 18.75; 23.7; 23.8, 26.1; 26.6; 28.0; 28.57; 28.62; 28.9; 30.2; 30.4; 30.6; 30.8; 32.3; 32.4; 33.8; 36.3; 37.3; 37.4; 40.3; 41.2; 41.6; 42.2; 44.1; 45.3; 56.4; 56.6; 58.7; 171.06; 171.08.
376	2	實例 162 步驟 3/烷化/78%	m/z: $[M+H]^+$ = 343.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.93 (6 H, d, J = 6.6 Hz); 1.33–1.42 (4 H, m); 1.57 (1 H, td, J = 13.4 and 6.7 Hz); 1.61–1.78 (3 H, m); 1.85–2.03 (1 H, m); 2.05 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.14–2.32 (2 H, m); 3.23 (2 H, s); 3.25–3.30 (2 H, m); 7.27–7.32 (3 H, m); 7.36–7.42 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.5; 25.9; 30.2; 32.9; 35.7; 36.0; 38.0; 40.7; 44.6; 57.7; 126.8; 127.5; 127.8; 173.5.

377	2	實例 24b/烷化/ 50%	m/z: $[M+H]^+$ = 335.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (6 H, d, J = 6.7 Hz); 1.43–1.52 (2 H, m); 1.56–1.71 (1 H, m); 1.72–1.82 (2 H, m); 1.84–1.95 (1 H, m); 1.97–2.10 (3 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.20 (2 H, s); 3.06 (2 H, d, J = 7.5 Hz); 3.21 (2 H, s); 6.86 (1 H, d, J = 3.0 Hz); 7.05 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.25 (1 H, d, J = 4.7 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 20.1; 26.7; 32.7; 35.6; 38.0; 40.7; 44.2; 50.0; 59.3; 123.5; 124.9; 126.3; 173.9.
378	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 63%	m/z: $[M+H]^+$ = 329.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (6 H, d, J = 6.6 Hz); 1.34–1.43 (2 H, m); 1.71–1.79 (3 H, m); 1.85–2.02 (3 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.15 (2 H, s); 2.16–2.25 (1 H, m); 3.07 (2 H, d, J = 7.5 Hz); 3.24 (2 H, s); 7.26–7.31 (3 H, m); 7.36–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 20.1; 26.7; 30.2; 32.9; 35.7; 38.0; 44.5; 50.0; 58.6; 126.8; 127.4; 127.8; 174.0.
379	1	實例 71/醯化/ 71%	$[M+H]^+$: m/z = 371.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.75 (2 H, br s); 0.94–1.00 (2 H, m); 1.20–1.35 (2 H, m); 1.44–1.70 (4 H, m); 1.76–1.98 (2 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.21 (0.6 H, br s); 2.37 (1.4 H, br s); 3.32 (3 H, s); 3.36–3.48 (2 H, m); 3.45 (2 H, s); 3.61 (1.7 H, s); 3.69 (0.3 H, br s); 7.20–7.44 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 10.5; 26.5; 29.5; 30.0; 30.6; 30.7; 31.7; 35.9; 38.0; 42.0; 44.3; 44.8; 56.1; 58.7; 77.4; 126.7; 127.7; 170.9.
380	1	實例 71/醯化/ 76%	$[M+H]^+$: m/z = 373.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.20–1.35 (2 H, m); 1.27 (6 H, s); 1.49 (2 H, br s); 1.58–1.68 (2 H, m); 1.91 (2 H, br s); 2.04 (6 H, s); 2.30 (2 H, br s); 3.35 (3 H, s); 3.45 (2 H, s); 3.47–3.60 (4 H, m); 7.24–7.44 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.9; 30.9; 38.0; 43.4; 46.1; 59.3; 80.2; 126.5; 127.7; 127.6; 174.8.
381	1	實例 71/醯化/ 65%	$[M+H]^+$: m/z = 385.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.17–1.33 (2 H, m); 1.42–1.48 (2 H, m); 1.49–2.00 (8 H, m); 2.03 (6 H, s); 2.14–2.38 (2 H, m); 2.39–2.50; (2 H, m); 3.30–3.50 (7 H, m); 3.61 (0.6 H, s); 3.62 (1.4 H, s); 7.22–7.44 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.3; 28.3; 28.5; 30.1; 30.6; 30.8; 31.6; 35.7; 38.0; 38.1; 38.2; 39.5; 42.4; 44.3; 44.9; 48.7; 48.8; 55.3; 56.3; 59.1; 59.3; 61.1; 77.6; 77.7; 126.5; 127.7; 136.1; 137.3; 174.8; 175.2.

382	1	實例 18/醯化/58%	m/z: $[M+H]^+$ = 377.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.44 (2 H, m); 1.55–1.76 (6 H, m); 1.77–1.90 (1 H, m); 1.90–2.10 (3 H, m); 2.11 (6 H, 2 s); 2.14–2.22 (2 H, m); 2.50–2.60 (2 H, m); 3.091 and 3.094 (3 H, 2 s); 3.41 and 3.42 (2 H, 2 s); 3.50–3.55 (2 H, m); 6.85–6.89 (1 H, m); 7.02–7.07 (1 H, m); 7.23–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.7; 12.8; 29.8; 30.0; 30.1; 30.6; 31.3; 32.9; 33.0; 38.0; 38.1; 39.2; 42.1; 44.6; 44.7; 51.3; 51.4; 55.9; 56.7; 59.9; 81.8; 82.1; 123.3; 123.4; 124.9; 125.0; 126.1; 126.2; 170.5; 170.8.
383	1	實例 18/醯化/78%	$[M+H]^+$: m/z = 377.3, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.74 (2 H, br s); 0.96 (2 H, m); 1.37 (2 H, ddd, J = 13.7, 10.4 and 3.5 Hz); 1.50–1.74 (4 H, m); 1.80–2.02 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.13–2.28 (2 H, m); 3.31 (3 H, s); 3.33–3.39 (2 H, m); 4.49 (2 H, s); 3.57 (1.4 H, br s); 3.71 (0.6 H, br s); 6.84 (1 H, br d, J = 3.2 Hz); 6.99–7.08 (1 H, m); 7.23 (1 H, br d, J = 4.6 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 10.5; 26.6; 30.6; 31.4; 32.9; 33.1; 35.5; 37.1; 38.1; 39.6; 41.7; 44.5; 44.9; 56.1; 58.7; 60.2; 77.3; 123.6; 125.2; 126.3; 142.0; 143.7; 170.9.
384	1	實例 18/醯化/76%	$[M+H]^+$: m/z = 379.3, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.25 (6 H, s); 1.32–1.43 (2 H, m); 1.47–1.61 (2 H, br s); 1.62–1.71 (2 H, m); 1.95 (2 H, br s); 2.02–2.20 (8 H, br s); 3.34 (3 H, s); 3.43 (2 H, s); 3.46 (2 H, br s); 3.54 (2 H, very br s); 6.84 (1 H, d, J = 3.0 Hz); 7.03 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.5 Hz); 7.23 (1 H, d, J = 4.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.7; 30.7; 33.0; 38.1; 43.4; 46.0; 57.2; 59.1; 59.8; 80.2; 123.4; 124.8; 126.1; 174.6.
385	1	實例 18/醯化/65%	$[M+H]^+$: m/z = 391.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.28–1.42 (2 H, m); 1.49–1.55 (2 H, m); 1.56–1.76 (4 H, m); 1.76–2.24 (12 H, m); 2.35–2.48 (2 H, m); 3.32 (1.4 H, s); 3.33 (3 H, s); 3.37 (0.6 H, s); 3.42–3.52 (2 H, m); 3.61 (2 H, s); 6.83 (1 H, dd, J = 3.5 and 0.9 Hz); 7.00–7.05 (1 H, m); 7.20–7.25 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.24; 15.27; 28.4; 28.5; 30.5; 31.3; 32.9; 33.0; 35.0; 38.1; 39.1; 42.1; 44.3; 44.7; 48.7; 48.8; 55.3; 56.5; 59.0; 59.3; 59.9; 60.1; 77.57; 77.63; 123.1; 123.3; 124.7; 125.1; 126.1; 126.3; 174.8; 175.0.

386	2	實例 24b/烷化/ 67%	m/z: $[M+H]^+$= 377.3 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 332.3 (65 %), R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.40–0.44 (2 H, m); 0.75–0.78 (2 H, m); 1.43–1.49 (2 H, m); 1.74–1.80 (4 H, m); 1.93–2.13 (4 H, m, overlapped); 2.10 (6 H, s); 2.17 (2 H, s); 3.25 (3 H, s); 3.29 (2 H, s); 3.40–3.43 (2 H, m); 6.85 (1 H, dd, J = 3.6 and 1.1 Hz); 7.04 (1 H, dd, J = 5.1 and 3.6 Hz); 7.24 (1 H, dd, J = 5.1 and 1.1 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.0; 30.4; 32.8; 34.5; 38.1; 39.9; 44.4; 53.8; 59.3; 60.0; 123.5; 123.9; 126.3; 173.6.
387	2	實例 162 步驟 3/烷化/ 66%	m/z: $[M+H]^+$= 371.4 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 326.3 (51 %), R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.41–0.44 (2 H, m); 0.76–0.79 (2 H, m); 1.37 (2 H, ddd; J = 13.1, 10.4 and 3.0 Hz); 1.71–1.79 (4 H, m); 1.89–2.04 (2 H, m, overlapped); 2.03 (6 H, s); 2.12 (2 H, s); 2.15–2.30 (2 H, m); 3.26 (3 H, s); 3.33 (2 H, s); 3.40–3.44 (2 H, m); 7.28–7.30 (3 H, m); 7.36–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.1; 30.3; 30.4; 33.0; 35.7; 38.0; 39.9; 44.7; 53.9; 58.8; 60.0; 126.7; 127.5; 127.8; 173.6.
388	1	實例 364 步驟 1/醚化/ 29%	m/z: $[M+H]^+$= 365.4 (100 %), R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (3 H, dt, J = 7.2 and 2.0 Hz); 1.22–1.33 (8 H, m);); 1.37–1.44 (2 H, m); 1.55–1.74 (8 H, m, overlapped); 1.70 (1 H, t, J = 7.3 Hz, overlapped); 1.77 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.12–2.19 (2 H, m); 2.22–2.30 (6 H, m); 2.58 (0.8 H, s); 2.60 (1.2 H, br. s); 3.23 (3 H, s); 3.30 (1 H, s); 3.35 (1 H, br s); 3.49–3.57 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.57; 12.59; 14.1; 14.2; 23.71; 23.74; 26.0; 26.6; 27.9; 28.7; 30.1; 30.5; 30.6; 30.8; 34.2; 36.5; 37.4; 40.2; 40.4; 40.6; 42.1; 44.2, 45.8; 50.20; 50.23; 79.47; 79.52; 169.5; 169.6.
389	1	實例 364 步驟 1/醚化/ 41%	m/z: $[M+H]^+$= 351.4 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (3 H, J = 7.3 =Hz); 1.18–1.69 (14 H, m); 1.71 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.79 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.10–2.19 (2 H, m); 2.21 (3 H, s), 2.25 (3 H, br s); 2.28–2.39 (2 H, m); 2.64–2.76 (1 H, m); 3.21 (1 H, br s); 3.28 (1 H, s); 3.40–3.36 (2 H, m); 3.50 (1 H, t, J = 7.3 Hz); 3.71–3.77 (1 H, m); 3.82–3.88 (1 H, m); 3.94–3.98 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.1; 14.2, 23.7; 23.8; 26.1; 26.7; 28.0; 28.91; 28.93; 30.1; 30.2; 30.4; 30.5, 30.7; 32.3; 33.9; 35.36; 35.41; 36.1; 37.4; 38.1; 38.4, 40.3; 42.2; 44.2; 45.3, 56.5; 58.5; 67.6; 73.32; 73.35; 170.4; 170.5.

390	1	實例71/醯化/62%	m/z: $[M+H]^+$ = 371.4, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.22–1.35 (2 H, m); 1.47–1.53 (1 H, m); 1.55–1.75 (4 H, m); 1.80–2.00 (4 H, m); 2.03 and 2.04 (6 H, 2 s); 2.06–2.20 (2 H, m); 2.23–2.34 (1 H, m); 2.51–2.60 (2 H, m); 3.09 (3 H, s); 3.43 and 3.45 (2 H, 2 s); 3.47–3.53 (2 H, m); 7.27–7.33 (3 H, m); 7.34–7.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.7; 12.8; 30.0; 30.1; 30.2; 30.5; 30.8; 31.6; 35.1; 38.0; 38.1; 39.5; 42.4; 44.6; 44.7; 51.3; 51.4; 55.8; 56.5; 60.9; 81.8; 82.1; 126.5; 126.7; 127.6; 127.7; 127.74; 170.5; 170.8.
391	1	實例31/醯化/65%	m/z: $[M+H]^+$ = 391.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.70–0.78 (2 H, m); 0.94–0.99 (2 H, m); 1.35–1.44 (2 H, m); 1.53–1.70 (4 H, m); 1.73–1.97 (3 H, m); 2.00–2.10 (1 H, m); 2.13 (6 H, br s); 2.46 (3 H, s); 3.32 (3 H, s); 3.42–3.50 (2 H, m); 3.44 (2 H, s); 3.57 (2 H, br s); 6.59–6.64 (1 H, m); 6.65–6.70 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 10.5; 15.2; 26.6; 30.8; 31.5; 32.7; 33.1; 35.7; 38.1; 41.8; 44.5; 45.0; 50.8; 56.1; 58.7; 60.3; 77.4; 124.5; 125.2; 137.9; 171.0.
392	1	實例31/醯化/62%	m/z: $[M+H]^+$ = 405.3, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.32–1.42 (2 H, m); 1.49–1.62 (3 H, m); 1.63–1.96 (6 H, m); 1.97–2.08 (3 H, m); 2.10 and 2.13 (6 H, 2 s); 2.37–2.45 (2 H, m); 2.46 (3 H, s); 3.33 (3 H, s); 3.32 and 3.37 (2 H, 2 s); 3.42–3.52 (2 H, m); 3.62 (2 H, s); 6.57–6.63 (1 H, m); 6.64–6.69 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 28.4; 28.5; 30.7; 31.6; 32.7; 33.0; 35.4; 38.1; 39.2; 42.3; 44.3; 44.9; 48.7; 48.8; 55.3; 56.5; 59.1; 59.3; 60.0; 77.6; 124.3; 124.5; 124.8; 125.1; 137.7; 175.0; 175.2.
393	1	實例31/醯化/60%	m/z: $[M+H]^+$ = 393.3, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26 (6 H, s); 1.39 (2 H, ddd, J = 13.6 and 10.3 and 3.5 Hz); 1.50–1.72 (5 H, m); 1.81–1.97 (2 H, m); 1.81–1.97 (2 H, m); 2.00–2.10 (1 H, m); 2.12 (6 H, s); 2.47 (3 H, s); 3.35 (3 H, s); 3.44 (2 H, br s); 3.54 (2 H, br s); 6.60–6.64 (1 H, m); 6.66–6.70 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.2; 22.9; 30.9; 33.0; 38.1; 43.5; 46.2; 56.8; 59.2; 60.1; 80.2; 124.4; 125.0; 137.8; 174.8.

394	1	實例 71/醱化/ 51%	$[M+H]^+$: m/z = 382.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.24–1.34 (2 H, m); 1.36 (2.7 H, s); 1.38 (3.3 H, s); 1.53–1.59 (1.1 H, m); 1.60–1.72 (2.9 H, m); 1.84–1.98 (4 H, m); 2.03 (2.7 H, s); 2.05 (3.3 H, s); 2.14–2.37 (2 H, m); 2.38–2.48 (2 H, m); 3.36 (1.1 H, s); 3.40 (0.9 H s); 3.46 (2 H, t, J = 7.0 Hz); 7.22–7.42 (5 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 26.5; 30.1; 30.2; 30.6; 30.7; 31.2; 31.4; 31.8; 31.9; 32.00; 32.02; 35.5; 35.7; 37.5; 37.9; 38.0; 40.37; 40.41;42.2; 44.2; 44.9; 55.2; 56.4; 60.9; 124.5; 124.7; 126.4; 126.8; 127.4; 127.6; 127.7; 127.8; 137.0; 169.8.
395	1	實例 18/醱化/ 64%	$[M+H]^+$: m/z = 388.3, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.36 (2.7 H, s); 1.37 (3.3 H, s); 1.58–1.76 (4 H, m); 1.85–2.04 (4 H, m); 2.05–2.21 (2 H, m); 2.09 (2.7 H, s); 2.12 (3.3 H, s); 2.38–2.47 (2 H, m); 3.32 (1.2 H, s); 3.36 (0.8 H, s); 3.48 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 6.82–6.88 (1 H, m); 7.01–7.07 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 26.4; 26.5; 30.0; 30.2; 30.6; 31.0; 31.2; 31.8; 31.9; 32.0; 32.9; 33.1; 35.1; 35.6; 35.7; 36.8; 37.9; 38.1; 40.0; 42.1; 44.2; 44.9; 55.4; 56.4; 59.9; 123.4; 123.6; 124.60; 124.64; 124.9; 126.2; 126.2; 169.8.
396	1	實例 425/醱化/ 24%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 366.2 (100 %), R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.70–0.78 (2 H, m); 0.93–1.00 (2 H, m); 1.32–1.42 (2 H, m); 1.54–1.70 (4 H, m); 1.80–2.00 (4 H, m); 2.04–2.10 (1 H, m); 2.13 (6 H, br s); 3.32 (3 H, s); 3.42 (2 H, s); 3.44–3.50 (1 H, m); 3.54–3.76 (2 H, m); 6.61 (1 H, br d, J = 3.6 Hz); 6.84 (1 H, br d, J = 2.7 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 10.5; 26.6; 30.6; 31.3; 32.4; 32.8; 35.4; 38.0; 41.8; 44.4; 44.9; 56.1; 58.7; 60.4; 77.5; 124.6; 125.5; 171.0.
397	1	實例 425/醱化/ 24%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 380.2 (100 %), R_t = 3.2 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.30–1.41 (2 H, m); 1.52–1.77 (6 H, m); 1.78–2.08 (6 H, m); 2.10 and 2.11 (6 H, 2 s); 2.37–2.48 (2 H, m); 3.33 and 3.37 (5 H, 2 s); 3.44–3.57 (2 H, m); 3.62 (2 H, s); 6.60 (1 H, d, J = 3.8 Hz); 6.82–6.86 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.3; 28.4; 28.5; 30.5; 31.4; 32.5; 32.7; 35.2; 38.1; 39.2; 42.2; 44.3; 44.9; 48.7; 48.8; 55.4; 56.5; 59.1; 59.3; 60.5; 77.6; 77.7; 124.5; 125.4; 125.5; 127.8; 175.0; 175.2.

398	1	實例 425/醚化/ 28%	m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 368.2 (100 %), R_t = 3.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26 (6 H, s); 1.34–1.42 (2 m); 1.50–1.70 (5 H, m); 1.80–1.95 (2 H, m); 1.95–2.10 (2 H, m); 2.11 (6 H, s); 3.35 (3 H, s); 3.44 (2 H, s); 3.44–3.60 (3 H, m); 6.60 (1 H, br d, J = 3.5 Hz); 6.84 (1 H, br d, J = 3.6 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.9; 30.7; 31.5; 32.7; 37.9; 38.0; 43.6; 46.2; 57.5; 59.2; 60.4; 80.2; 124.4; 125.2; 125.5; 174.8.
399	1	實例 432/烷化/ 76%	$[M+H]^+$: m/z = 351.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.10–1.45 (10 H, m); 1.46–1.80 (7 H, m); 2.20–2.18 (2 H, m); 2.19 (6 H, s); 2.23 (2 H, m); 3.13 (2 H, s); 3.26–3.30 (2 H, m); 3.35 (1 H, dd; J = 8.3 and 6.9 Hz); 3.72 (1 H, dd, J = 15.4 and 7.7 Hz); 3.80–3.92 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.2; 23.6; 26.5; 28.2; 30.7; 30.6; 32.1; 32.4; 35.5; 36.8; 37.3; 41.5; 45.3; 55.8; 57.6; 67.7; 73.0; 76.7; 77.0; 77.2; 173.9.
400	2	實例 433/烷化/ 59%	$[M+H]^+$: m/z = 351.4, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.10–1.42 (10 H, m); 1.46–1.80 (7 H, m); 2.02–2.19 (2 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.26 (2 H, s); 3.10 (2 H, s); 3.26 (2 H, t, J = 7.4 Hz); 3.35 (1 H, dd, J = 8.3 and 6.9 Hz); 3.70–3.77 (1 H, m); 3.80–3.93 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 23.8; 26.5; 28.5; 30.4; 30.6; 31.8; 32.3; 35.9; 36.8; 37.3; 41.2; 43.2; 56.0; 59.8; 67.9; 73.2; 173.7.
401	1	實例 432/烷化/ 67%	$[M+H]^+$: m/z = 346.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.87 (2 H, m); 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.10–1.44 (12 H, m); 1.52–1.64 (2 H, m); 1.66–1.80 (4 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.25 (2 H, s); 3.26 (2 H, s); 3.46 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.6; 13.9; 14.2; 23.8; 26.4; 28.4; 30.7; 30.8; 31.8; 32.1; 32.6; 35.7; 37.2; 41.1; 45.2; 55.8; 58.7; 123.0; 174.4.
402	2	實例 433/烷化/ 37%	$[M+H]^+$: m/z = 346.4, R_t = 2.3 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.83–0.88 (2 H, m); 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.12–1.45 (12 H, m); 1.50–1.84 (6 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 3.22 (2 H, s); 3.47 (2 H, t, J = 7.2 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 7.5; 14.1; 14.0; 23.8; 26.5; 28.6; 30.6; 31.8; 32.5; 36.0; 37.3; 41.1; 43.0; 56.0; 60.7; 122.8; 174.2.

403	1	實例 432/烷化/ 57%	$[M+H]^+$: m/z = 360.4, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.12–1.44 (8 H, m); 1.52–1.64 (2 H, m); 1.67–1.77 (2 H, m); 1.92–1.98 (2 H, m); 1.92–1.98 (2 H, m); 1.99–2.18 (4 H, m); 2.19 (6 H, s); 2.24 (2 H, s); 2.43–2.58 (2 H, m); 3.19 (2 H, s); 3.34–3.40 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.2; 16.9; 23.8; 26.4; 28.4; 30.5; 32.0; 33.7; 34.7; 35.6; 37.3; 39.1; 45.2; 53.4; 55.9; 58.0; 124.2; 174.1.
404	2	實例 433/烷化/ 57%	$[M+H]^+$: m/z = 360.4, R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.10–1.45 (10 H, m); 1.46–1.82 (4 H, m); 1.86–2.24 (6 H, m); 2.21 (6 H, s); 2.27 (2 H, s); 2.48–2.58 (2 H, m); 3.16 (2 H, s); 3.33–3.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.5; 17.2; 24.1; 26.8; 28.9; 30.9; 32.1; 32.3; 34.0; 35.2; 36.2; 37.6; 39.3; 43.4; 56.2; 60.5; 124.5; 174.4.
405	1	實例 71/醯化/ 60%	m/z: $[M+H]^+$ = 385.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.40–0.46 (2 H, m); 0.70–0.77 (2 H, m); 1.20–1.36 (2 H, m); 1.52–1.57 (2 H, m); 1.60–1.70 (2 H, m); 1.85–2.00 (4 H, m); 2.03 and 2.05 (6 H, 2 s); 2.17–2.36 (2 H, m); 2.41–2.48 (2 H, m); 3.23 and 3.25 (3 H, 2 s); 3.39 and 3.40 (2 H, 2 s); 3.43–3.50 (2 H, m); 7.26–7.33 (3 H, m); 7.34–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.27; 12.3; 28.0; 28.1; 30.1; 30.6; 30.64; 31.0; 31.3; 31.4; 36.0; 37.6; 38.0; 38.1; 40.4; 42.3; 44.0; 45.0; 53.75; 55.2; 56.4; 60.9; 61.56; 61.59; 126.5; 126.7; 127.6; 127.63; 127.7; 127.74; 171.7.
406	1	實例 432/烷化/ 66%	$[M+H]^+$: m/z = 365.4, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.10–1.40 (10 H, m); 1.52–1.80 (6 H, m); 1.82–1.94 (4 H, m); 2.06–2.18 (2 H, m); 2.21 (6 H, s); 2.24 (2 H, s); 3.16 (3 H, s); 3.18 (2 H, s); 3.23–3.29 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.5; 14.2; 23.8; 26.5; 28.4; 30.8; 31.2; 32.0; 32.2; 35.5; 37.4; 37.9; 45.4; 49.3; 56.8; 58.4; 78.3; 173.8.
407	1	實例 426/醯化/ 91%	m/z: $[M+H]^+$= 409.3 (58 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 364.3 (100 %), R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.31–1.42 (2 H, m); 1.54–2.04 (14 H, m); 2.11 (2 H, s); 2.12 (4 H, s); 2.39–2.46 (2 H, m); 3.33 (3 H, s); 3.44–3.53 (2 H, m); 3.62 (2 H, s); 6.36–6.39 (1 H, m); 6.41–6.43 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 15.3; 28.45; 28.52; 30.6; 31.4; 32.2; 32.5; 35.2, 38.1; 39.3; 42.3; 44.3; 44.9; 45.3, 47.3, 48.7, 48.8, 55.4; 56.5, 59.1; 59.3; 77.6; 77.7; 106.0; 106.2; 106.3; 121.4; 162.5, 165.4, 175.2.

409	2	實例 433/烷化/ 43%	$[M+H]^+$: m/z = 337.3, R_t = 2.1 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.89 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.10–1.42 (10 H, m); 1.52–1.62 (2 H, m); 1.66–1.78 (2 H, m); 1.87 (2 H, dd, J = 14.5 and 7.4 Hz); 2.19 (6 H, s); 2.24 (2 H, s); 2.90–3.02 (1 H, m); 3.09 (2 H, s); 3.18 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 4.37 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.77 (2 H, dd, J = 7.7 and 5.9 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.0; 23.6; 26.6; 28.6; 30.5; 31.2; 31.8; 32.9; 35.7; 37.1; 40.0; 43.1; 55.9; 59.9; 77.5; 173.9.
410	1	實例 432/烷化/ 35%	$[M+H]^+$: m/z = 337.4, R_t = 2.5 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.91 (3 H, t, J = 7.2 Hz); 1.10–1.40 (10 H, m); 1.52–1.64 (2 H, m); 1.66–1.78 (2 H, m); 1.89 (2 H, dd, J = 14.5 and 7.5 Hz); 2.20 (6 H, s); 2.23 (2 H, s); 2.90–3.02 (1 H, m); 3.14 (2 H, s); 3.19 (2 H, t, J = 7.1 Hz); 4.38 (2 H, t, J = 6.1 Hz); 4.78 (2 H, dd, J = 7.7 and 6.0 Hz). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 14.2; 23.8; 26.4; 28.4; 30.7; 31.1; 32.0; 33.0; 35.5; 37.2; 40.2; 45.1; 55.8; 57.7; 77.6; 173.9.
411	1	實例 426/醯化/ 45%	m/z: $[M+H]^+$= 395.3 (55 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 350.2 (100 %), R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.72–0.76 (2 H, m); 0.94–0.98 (2 H, m); 1.35–1.42 (2 H, m); 1.58–1.68 (4 H, m); 1.82–1.95 (2 H, m); 1.95–2.15 (2 H, m, overlapped); 2.12 (6 H, s); 3.32 (3 H, s); 3.33–3.40 (0.7 H, m); 3.43–3.50 (1.1 H, m, overlapped); 3.44 (2 H, s); 3.56 (1.3 H, br. s); 3.72 (0.7 H, br. s); 6.36–6.40 (1 H, m); 6.41–6.43 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 10.5; 26.6; 30.6; 31.4; 32.1; 32.6; 35.5; 38.1; 41.9; 44.5; 56.2; 58.7; 60.2; 77.5; 106.3; 121.3; 126.5; 165.4; 171.0.
412	1	實例 18/醯化/ 29%	m/z: $[M+H]^+$ = 391.3, R_t = 2.8 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.41–0.46 (2 H, m); 0.71–0.77 (2 H, m); 1.23–1.45 (2 H, m); 1.58–1.74 (5 H, m); 1.87–2.08 (4 H, m); 2.09 and 2.11 (6 H, 2 s); 2.13–2.22 (1 H, m); 2.41–2.48 (2 H, m); 3.23 and 3.25 (3 H, 2 s); 3.36 and 3.37 (2 H, 2 s); 3.49 (2 H, q, J = 7.2 Hz); 6.84–6.87 (1 H, m); 7.02–7.06 (1 H, m); 7.22–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.28; 12.3; 28.0; 28.1; 30.6; 31.0; 31.1; 31.2; 32.9; 33.2; 35.6; 37.1; 38.1; 38.11; 40.2; 42.0; 44.0; 45.1; 53.75; 53.77; 55.4; 56.5; 59.9; 61.57; 61.6; 123.4; 124.9; 126.2; 126.3; 171.7.
413	2	實例 433/烷化/ 36%	$[M+H]^+$: m/z = 365.4, R_t = 2.7 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.90 (3 H, t, J = 7.1 Hz); 1.10–1.46 (10 H, m); 1.50–1.92 (12 H, m); 2.05–2.16 (2 H, m); 2.20 (6 H, s); 2.26 (2 H, s); 3.15 (3 H, s); 3.22–3.28 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.5; 14.0; 23.8; 26.5; 28.7; 29.7; 30.4; 31.3; 31.8; 35.7; 37.2; 37.6; 41.0; 43.4; 49.4; 56.1; 60.1; 78.3; 173.7.

414	2	實例 408 步驟 1/醚化/ 44%	m/z: $[M+H]^+$ = 355.4, R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.27–1.37 (2 H, m); 1.57–1.75 (4 H, m); 1.75–1.92 (4 H, m); 1.93–2.03 (1 H, m); 2.04 (6 H, s); 2.06–2.22 (5 H, m); 2.26 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 2.34 (1 H, d, J = 7.4 Hz); 2.62–2.76 (1 H, m); 3.07 and 3.14 (2 H, 2 s); 3.48 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 3.50 (2 H, t, J = 7.2 Hz); 7.26–7.32 (3 H, m); 7.33–7.41 (2 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.69; 18.74; 28.5; 28.6; 30.4; 30.5; 31.1; 31.11; 32.27; 32.34; 34.3; 36.0; 38.0; 40.2; 41.2; 41.6; 42.3; 44.0; 45.3; 56.2; 58.1; 60.7; 126.6; 127.4; 127.5; 127.66; 127.72; 171.0.
415	2	實例25/醚化/ 46%	m/z: $[M+H]^+$ = 351.3, R_t = 2.4 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.36–1.46 (2 H, m); 1.63–1.74 (2 H, m); 1.77 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.85 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.96–2.09 (4 H, m); 2.10 (6 H, s); 2.45 (1 H, t, J = 6.4 Hz); 2.51 (1 H, t, J = 6.6 Hz); 3.18 and 3.24 (2 H, 2 s); 3.31 and 3.34 (3 H, 2 s); 3.48–3.55 (2 H, m); 3.66 (1 H, t, J = 6.4 Hz); 3.69 (1 H, t, J = 6.6 Hz); 6.80–6.86 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.20–7.25 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 30.9; 33.1; 34.7; 35.1; 36.3; 38.1; 40.1; 42.1; 44.1; 45.2; 55.9; 57.5; 58.8; 58.9; 59.7; 68.6; 123.4; 124.8; 126.17; 126.24; 143.0; 169.58; 169.61.
416	2	實例25/醚化/ 65%	m/z: $[M+H]^+$ = 349.3, R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.92 (3 H, d, J = 6.3 Hz); 0.95 (3 H, d, J = 6.3 Hz); 1.37–1.45 (2 H, m); 1.62–1.74 (2 H, m); 1.77 (1 H, t, J = 7.2 Hz); 1.85 (1 H, t, J = 7.1 Hz); 2.00–2.10 (5 H, m); 2.109 and 2.11 (6 H, 2 s); 2.12–2.20 (2 H, m); 3.15 and 3.24 (2 H, 2 s); 3.46–3.55 (2 H, m); 6.82–6.87 (1 H, m); 7.00–7.06 (1 H, m); 7.21–7.26 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.6; 22.7; 25.5; 25.6; 30.9; 33.1; 34.4; 36.3; 38.1; 40.0; 42.1; 43.3; 43.7; 44.1; 45.4; 56.0; 57.7; 59.8; 123.4; 124.9; 126.2; 126.3; 143.0; 171.38; 171.44.
418	1	實例426/醚化/ 73%	m/z: $[M+H]^+$= 397.3 (41 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 352.3 (100 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.26 (6 H, s); 1.34–1.42 (2 H, m); 1.55–1.68 (4 H, m); 1.84–1.91 (2 H, m); 1.96–2.05 (2 H, m); 2.12 (6 H, s); 3.35 (3 H, s); 3.43 (2 H, s); 3.45 (2 H, s); 3.56 (2 H, br. s); 6.37–6.39 (1 H, m); 6.41–6.43 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.9; 30.7; 32.5; 38.1; 43.6; 46.2; 53.4; 57.2; 59.3; 60.1; 80.2; 106.2; 106.3; 110.0; 121.1; 162.5; 165.4; 174.8.

552	1	實例86/ N-去甲基化/ 34%	m/z: $[M+H]^+$ = 341.3 (88 %) [MH–H2NMe]+ = 310.3 (100 %), R_t = 3.0 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1.34–1.46 (2 H, m); 1.45–1.64 (1 H, m); 1.64–1.98 (11 H, m); 2.00 (1.3 H, s); 2.01 (1.7 H, s); 2.02–2.10 (1 H, m); 2.20–2.10 (2 H, m); 2.36 (1 H, d, J = 7.3 Hz); 2.38 (1 H, d, J = 7.3 Hz); 2.70–2.80 (1 H, m); 3.30 (1.2 H, s); 3.34 (0.8 H, s); 3.43–3.51 (2 H, m); 7.20–7.28 (1 H, m); 7.32–7.44 (4 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 4.4; 6.88; 6.99; 28.6; 30.7; 31.0; 32.2; 32.3; 34.0; 35.6; 39.5; 39.9; 40.3; 42.4; 44.1; 45.2; 56.8; 57.3; 58.1; 126.1; 126.3; 126.5; 128.3; 128.4; 128.5; 171.41; 171.45.
521	2	實例417 步驟6/烷化/ 85%	m/z: $[M+H]^+$= 395.3 (100 %) $[MH–NHMe_2]^+$= 350.3 (37 %), R_t = 2.6 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.40–0.43 (2 H, m); 0.75–0.78 (2 H, m); 1.43–1.49 (2 H, m); 1.72–1.78 (4 H, m); 1.91–1.97 (4 H, m); 2.11 (6 H, s); 2.19 (2 H, s); 3.25 (3 H, s); 3.28 (2 H, s); 3.39–3.43 (2 H, m); 6.39 (1 H, dd, J = 4.0 and 1.7 Hz); 6.42 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 12.1; 30.4; 32.2; 32.7; 35.5; 38.0; 39.9; 44.4; 53.9; 58.9; 59.5; 60.0; 106.3; 106.4; 121.1; 162.5; 165.4; 173.5.
422	1	實例85/ N-去甲基化/ 30%	m/z: $[M+H]^+$ = 327.3 (76 %) [MH–H2NMe]+ = 296.3 (100 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.12–0.21(2 H, m); 0.53–0.59 (2 H, m); 1.05–1.15 (1 H, m); 1.34–1.46 (2 H, m); 1.64–1.79 (4 H, m); 1.79–1.87 (2 H, m); 1.96–2.10 2 H, m); 2.01 (3 H, s); 2.20 (2 H, t, J = 6.5 Hz); 3.28 (1.1 H, s); 3.38 (0.9 H, s); 3.44 (1.1 H, t, J = 7.1 Hz); 3.52 (0.9 H, t, J = 7.3 Hz); 7.20–7.29 (1 H, m); 7.32–7.43 (4 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 18.75; 18.76; 28.58; 28.62; 30.7; 30.9; 32.3; 32.4; 34.0; 35.5; 40.3; 41.2; 41.7; 42.3; 44.0; 45.3; 56.7; 57.2; 57.3; 58.2; 126.1; 126.2; 126.4; 128.2; 128.3; 171.1.
423	1	實例74/ N-去甲基化/ 33%	m/z: $[M+H]^+$ = 335.3 (46 %) [MH–H2NMe]+ = 304.2 (100 %), R_t = 2.9 min.	^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.96 (3 H, d, J = 2.1 Hz); 0.97 (3 H, d, J = 2.1 Hz); 1.34–1.52 (3 H, m); 1.63–1.73 (3 H, m); 1.74–1.80 (1 H, m); 1.80–1.90 (2 H, m); 1.95–2.10 (2 H, m); 2.12 (3 H, d, J = 2.2 Hz); 2.13–2.15 (2 H, m); 2.15–2.23 (1 H, m); 3.30 (1.1 H, s); 3.36 (0.9 H, s); 3.49 (2 H, td, J = 13.9, 7.2 Hz); 6.88–6.91 (1 H, m); 6.94–6.98 (1 H, m); 7.20–7.24 (1 H, m). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): 22.7; 22.8; 25.59; 25.62; 28.6; 28.7; 30.8; 30.9; 34.2; 40.2; 42.3; 43.3; 43.7; 44.0; 45.3; 563.; 56.7; 56.8; 57.8; 132.7; 123.8; 126.3; 126.4; 171.5.

* 1 = 極性，2 = 非極性，3 = 非鏡像異構物

【0431】 研究根據本發明製備之化合物活性

【0432】 測量ORL1受體之結合

【0433】 將化合物用重組CHO-ORL1細胞之細胞膜進行^{3}H-nociceptin/orphaninFQ受體結合測定。此測試系統係根據Ardati等人在文獻(Mol. Pharmacol., 51, 1997, p. 816-824)描述之方法進行。在這些試驗中，^{3}H-nociceptin/orphaninFQ受體濃度爲0.5納莫耳/每升(nM)。該結合試驗每次用每批次200微升之20微克膜蛋白(在50mM HEPES，pH 7.4，10 mM $MgCl_2$及1mM EDTA中)。測量ORL1受體結合係爲每次用1毫克之WGA-SPA珠子(弗賴堡之Amersham Pharmacia公司)，將每批次膜蛋白在室溫下溫育(incubation)一小時，隨後用Trilux閃爍計數儀(Wallac，芬蘭)測量。在表1中之親和力表示爲納莫耳Ki值或在c=1μM之抑制百分比。

【0434】 測量受體μ之結合

【0435】 人類μ-型類鴉片受體之親和力測量，係使用在均相體系(homogeneous set-up)下之微量滴定盤測定。爲此，在1納莫耳/升之放射性配體[^{3}H]-naloxone(NET719，NEN，Zaventem，比利時)及1毫克WGA-SPA-珠子(小麥胚芽凝集素SPA珠子，得自Amersham/ Pharmacia公司，德國弗賴堡)下，以含有0.05 wt.%疊氮化鈉(sodium azide)及0.06 wt.%牛血清白蛋白之50毫莫耳/升Tris-HCl作爲溫育緩衝液，每次，將受測化合物之稀釋系列與表達人類μ-型類鴉片受體(從NEN，Zaventem，比利時製備之RB-HOM受體膜)之CHO-K1細胞受體細胞膜(每溫育批次250微升，含15-40微克蛋白)在室溫下溫育90分鐘(總體積250微升)。另外加入25微莫耳/升 納洛酮(naloxone)以測定非特異性結合。在90分鐘溫育時間結束後，將微量滴定盤在1000克，離心20分鐘，再在β計數器(Microbeta-Trilux，PerkinElmer WALLAC，德國弗賴堡)測定放射活性。結合百分比置換測定，係在試驗物質濃度1微莫耳/

升下，將放射性配體從與人類μ-型類鴉片受體結合之位置置換。表示爲特異性結合之抑制百分比(%抑制)。首先將不同濃度之通式I物質進行百分比置換測試，並在某些情形下測定IC_{50}抑制濃度，其代表50%放射性配體被置換。以(Cheng-Prusoff 關係)之方法通過轉換，可以得到受試物質之Ki值。在某些情況下，Ki值之測試被省去，而只測定試驗物質濃度在1μM時之抑制百分比。

【0436】 大鼠甩尾試驗之鎮痛測試

【0437】 爲研究受試化合物之鎮痛作用，依照文獻中D'Amour及Smith方法(J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941))，將大鼠暴露於焦點射線(甩尾)測試。此試驗係使用體重在130和190克之間之雌性Sprague Dawley大鼠。將動物單獨安置在專門測試用之籠，並將其尾巴底部暴露在燈(甩尾型50/08/1.bc，Labtec，赫斯博士(Dr Hess))之集中熱射線下。在動物未受治療之情況下，將燈之強度調節爲，燈之接通至突然拉離尾部(疼痛潛伏期)爲2.5-5秒之間。在給予動物試驗化合物前，將動物在30分鐘之過程中預試兩次，且這些測量值之平均值被計算爲預試平均值。靜脈給藥後，在20，40和60分鐘時測定疼痛。鎮痛作用係根據下列公式：$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)]\times 100$測定增加之疼痛潛伏期(%MPE)。在此，$T_0$代表給予受測物質前疼痛潛伏期，$T_1$則爲給藥後疼痛潛伏期，$T_2$代表最大曝露時間(12秒)。爲測定劑量依賴性，將特定試驗化合物以對數3 - 5增加地劑量給藥，每次包括閾值和最大活性劑量，並且用回歸分析法協助ED_{50}值之測定。ED_{50}之計算係在靜脈給予該試驗物質20分鐘後，作用最強時進行。

【0438】 Chung模型：在脊神經結紮後，單神經病變(Mononeuropathy)引起之疼痛

【0439】 動物：將得自商業飼養者(Janvier， Genest St.島，法國)之

雄性Sprague Dawley大鼠(140-160克)，飼養在保持12:12小時白天-黑暗之生活節奏。讓動物隨意取用食物和自來水。在動物到達後及手術之間保持一周之空檔。手術後，在4 - 5週間測試動物數次，遵守至少一周藥物清除(wash-out)時間之原則。

【0440】 該模型之描述：左L5、L6脊神經在戊巴比妥(pentobarbital)麻醉(Narcoren®，60毫克/公斤腹腔注射，Merial GmbH ，Hallbergmoos，德國)後，經去除一塊脊柱旁肌(paravertebral muscle)及L5腰椎之左棘突一部分，將大鼠左L5，L6脊神經小心分離，並用牢固縫線(NC-絲黑色，USP5/0，公制1，Braun Melsungen AG, Melsungen, 德國)(Kim和Chung1992)打結。結紮後將肌肉和周圍組織縫合，並用金屬夾子封閉傷口。

【0441】 經過一個星期之恢復期後，將動物置於具鋼絲地板之籠中，以便於測定機械性誘發之疼痛(mechanical allodynia)。用電子von Frey細絲(Somedic AB, Malmö, 瑞典)來測定同側及/或對側後腳掌之退縮閾值。五個刺激值之中位數，得到一個數據點。在給予大鼠測試物質30分鐘前及給予測試物質或載體溶液後之不同時間點，對大鼠進行測試。該試驗值以最大可能作用之百分比(%MPE)表示，各別大鼠之預試值表示爲(=0%MPE)，一個獨立假對照組之試驗值表示爲(= 100%MPE)。也可替代地，以克表示退縮閾值。

【0442】 統計評估：ED_{50}值和95%信賴區間(confidence intervals)係經由最大作用時間點之半對數回歸分析來測定。該數據係爲反覆測量之變異數分析(variance analysis)，及事後比較(post hoc)之Bonferroni分析。該組類大小通常是n=10。

參考文獻：Kim, S.H. and Chung,J.M., 對大鼠做分段性脊神經結紮，所產生之周圍神經病變實驗模型(An experimental model for peripheral neuropathy

produced by segmental spinal nerve ligation in the rat), Pain, 50 (1992) 355-363.

結果

編號	非鏡像異構物	%抑制 (ORL1) [1 μM]	Ki (ORL1) 平均 [μm]	%抑制(μ) [1 μM]	Ki (μ) 平均 [μm]	甩尾大鼠, i.v. ED_{50rat} [μg/kg] or %MPE (@μg/kg)	脊神經結紮大鼠, i.v. ED_{50rat} [μg/kg] or %MPE (@μg/kg)
1	1	9		26	1.06	nd	nd
2	2	11.5		4	4.79	nd	nd
3	1	15		31.5	1.83	nd	nd
4	2	9		28.5	0.92	nd	nd
5	1	15		33	1.45	nd	nd
6	2	23.5		49	1.1	nd	nd
7	1	16	2.16	37.5	1.59	nd	nd
8	2	25		45.5	1.05	nd	nd
9	2	92.5	0.17	7.4	0.0045	nd	nd
10	1	27.67	2.02	67	0.41	nd	nd
11	2	43.5	0.16	71.5	0.034	nd	nd
12	2	74.33	0.12	100.5	0.0079	nd	nd
13	3	13		34	1.885	nd	nd
14	1	57.5	0.068	76.5	0.026	83%@1000	nd
15	2	37.5	0.49	50.5	0.22	nd	nd
16	1	10		0		nd	nd
17	3	19		28	0.895	nd	nd
18	1	47	0.175	90	0.018	nd	nd
19	1	70	0.08	85	0.044	nd	nd
20	1	82.5	0.0096	98.5	0.00227	26	30
21	1	89.5	0.0029	98.5	0.0028	414	105
22	1	94	0.0008	98.5	0.00114	100%@1000	nd
23	1	58	0.068	84.5	0.05	nd	nd
24	2	49.5	0.74	70	0.13	nd	nd
25	2	43.5	0.21	65.5	0.17	nd	nd
26	2	63	0.38	77.5	0.12	nd	nd
27	1	21.67		61.5	1105	nd	nd
28	2	49	0.15	70.5	0.2	nd	nd
29	1	81.5	0.00585	93	0.0305	157	100
30	1	16.5		32	4.04	nd	nd
31	1	57.5	1135	79.5	0.13	nd	nd
32	1	77.5	0.0155	93.5	0.00765	6.54	44%@6.81

33	2	31	0.425	16	1.2	nd	nd
34	2	57.5	0.805	41	12420	nd	nd
35	1	91	0.039	98.5	0.00815	0%@100	nd
36	1	73.5	0.023	98.5	0.00805	nd	nd
37	1	34.5	0.26	86.5	0.077	nd	nd
38	1	26	0.15	86	0.045	nd	nd
39	1	84.5	0.027	100.5	0.0048	100%@100	nd
40	1	34.5	0.15	80.5	0.125	nd	nd
41	1	64.5	0.064	83.5	0.078	nd	nd
42	1	63		60		nd	nd
43	1	73	0.00845		0.00805	100%@100	nd
44	1	48	0.085	80.5	0.0115	nd	nd
45	1	61	0.102	85	0.077	nd	nd
46	1	94	0.00235	98	0.0048	3.53	28%@3
47	1	71.5	0.018	80.5	0.0465	5260	nd
48	1	94		99.5		3.36	nd
49	1	92.33	0.0145	98.5	0.00895	nd	nd
50	1	97.5	0.00024	99.5	0.00037	94%@10	nd
51	1	98	0.00145	99	0.0015	nd	nd
52	1	98	0.00052	101.5	0.0006	52.8	nd
53	1	97	0.0017	100	0.00102	63%@1000	nd
54	1	93.5	0.00044	100	0.0004	nd	nd
55	1	43.5	0.105	87	0.047	nd	nd
56	1	89	0.0034	99	0.00175	7.16	nd
57	1	64	0.0715	92	0.037	25%@100	nd
58	1	52.67	0.155	93.5	0.0535	nd	nd
59	1	97	0.00116	99.5	0.00062	nd	nd
60	1	77	0.036	93.5	0.0215	90%@1000	nd
61	1	78	0.02	96.5	0.00715	87%@100	nd
62	1	98	0.00072	99	0.00052	nd	nd
63	1	76	0.0825	90.5	0.0365	nd	nd
64	1	96	0.00205	100.5	0.0013	1.86	nd
65	1	89.5	0.0165	99.5	0.00305	nd	nd
66	1	81.5	0.0185	99.5	0.00545	nd	nd
67	1	92	0.00295	99.5	0.00107	14.6	nd
68	1	97.5	0.00073	100.5	0.00039	nd	nd
69	1	97.5	0.00076	99.5	0.00035	nd	nd
70	1	84.5	0.0305	94.5	0.022	nd	nd
71	1	62.5	0.057	65.5	0.215	nd	nd
72	1	81.5	0.00585	93	0.0305	nd	nd
73	1	43	0.161	58.5	0.275	nd	nd
74	1	80	0.00975	93	0.0065	40%@1000	nd

75	1	97	0.00111	99.5	0.00115	16.2	69%@21.5
76	1	96.5	0.00075	100.5	0.00104	15.2	65%@21.5
77	1	94.5	0.00247	99	0.00165	78.6	nd
78	1	86.5		97.5		nd	nd
79	1	98.5	0.0003	100	0.00036	nd	nd
80	1	60.5	0.24	90	0.0795	nd	nd
81	1	78.5	0.054	92.5	0.064	55%@1000	nd
82	1	90	0.015	97.5	0.00935	0%@100	nd
83	1	97.5	0.00056	99.5	0.0004	8.03	nd
84	1	81	0.0215	95.5	0.0134	nd	nd
85	1	94.5	0.0018	99.5	0.00113	16.3	nd
86	1	95.5	0.00045	101.5	0.00063	4.17	nd
87	1	96	0.00106	100	0.00075	0%@100	nd
88	3	72	0.0735	97.5	0.0125	nd	nd
89	3	89		100		nd	nd
90	1	86.5	0.03	97.5	0.026	nd	nd
91	1	86.5	0.0068	95.5	0.00805	nd	nd
92	3	41395		23	3585	nd	nd
93	3	12	24108	92	0.0265	nd	nd
94	3	35.5	0.8	102.5	0.0053	nd	nd
95	3	46	0.44	96.5	0.0265	nd	nd
96	3	57.5	0.275	103	0.0068	nd	nd
97	3	67.5		94.5		nd	nd
98	3	85	0.019	99.5	0.0096	nd	nd
99	3	67.5	0.028	97	0.0052	100%@100	nd
100	3	45	0.185	86.5	0.052	nd	nd
101	3	82.5	0.011	88.67	0.017	0%@1000	nd
102	3	94.5	0.00435	99.5	0.00465	nd	nd
103	3	79	0.0295	99.5	0.00405	5.43	2.44
104	3	88.5	0.0155	98.5	0.00245	162	107
105	3	90	0.00625	99.5	0.00069	nd	nd
106	1	78	0.62	65.5	1775	nd	nd
107	2	13.5		54.5	0.95	nd	nd
108	1	21.5	0.91	54	0.64	nd	nd
109	2	8		6		nd	nd
110	1	24.5	1.52	43.5	1.21	nd	nd
111	2	0		5		nd	nd
112	1	59.5		54		nd	nd
113	2	38.5	1.34	44	2.54	nd	nd
114	3	30		34	0.71	nd	nd
115	3	28	0.6	65	0.17	nd	nd
116	3	20	1.57	67.5	0.145	nd	nd

117	3	15		31.5	2.55	nd	nd
118	2	6.5		3.5	5.5	nd	nd
119	1	29		23	3.57	nd	nd
120	2	13		31	7.07	nd	nd
121	1	26	1.51	58	0.23	nd	nd
122	2	21		45	0.67	nd	nd
123	1	22	1.88	71.5	0.15	nd	nd
124	1	55	0.089	79.5	0.17	nd	nd
125	1	87	0.0039	98	0.00615	7.09	nd
126	1	97	0.00088	99	0.00185	nd	nd
127	2	30	0.36	25.5	3.97	nd	nd
128	1	98	0.00042	100.5	0.00034	nd	nd
129	2	47	0.022	51.5	0.36667	nd	nd
130	1	90.5	0.00075	99	0.00064	nd	nd
131	2	47	0.22	37	1.18	nd	nd
132	1	91.5	0.00079	99	0.0014	nd	nd
133	2	47.5	0.175	32	1.4	nd	nd
134	1	87		98		100%@100	nd
135	2	47.5	0.195	35.5	1.51	nd	nd
136	1	87.5	0.00135	100	0.00102	nd	nd
137	2	43	0.475	44	0.595	100%@100	nd
138	1	74	0.0215	97	0.00705	30.1	nd
139	2	28.5	0.68	23	3.88	nd	nd
140	2	34	0.235	44	1.25	nd	nd
141	1	90.5	0.0027	97.5	0.0019	4.84	nd
142	1	85	0.00575	94	0.0074	126	96
143	2	33	0.35	24	1.38	nd	nd
144	1	91	0.0041	99.5	0.00205	11.5	64%@21.5
145	2	53	0.0675	77	0.161	nd	nd
146	1	80.5	0.016	94.5	0.03	nd	nd
147	2	46	0.225	50.5	0.59	nd	nd
148	1	78	0.032	91	0.0425	70%@1000	nd
149	2	22.5	0.785	54.5	3.41	nd	nd
150	1	95	0.00205	99	0.0004	90%@10	nd
151	2	63	0.022	95	0.029	nd	nd
152	1	14	1.2	42	0.885	nd	nd
153	2	36.5	0.41	72	0.28	nd	nd
154	2	45	0.19	63.5	0.145	nd	nd
155	1	19	0.79	21.5	2.82	nd	nd
156	2	86	0.006	98	0.0036	nd	nd
157	1	24	0.805	11.5	4.77	nd	nd
158	2	94	0.00056	100	0.00054	nd	nd

159	1	31.5	0.0915	32.5	0.185	nd	nd
160	1	33	0.455	44	1.13	nd	nd
161	1	63	0.345	97	0.0535	nd	nd
162	2	82	0.029	95	0.038	422	nd
163	2	93.5	0.0022	97	0.003	nd	nd
164	1	39	0.28	73	0.365	nd	nd
165	2	96		100		nd	nd
166	1	76	0.101	83	0.17	nd	nd
167	2	97	0.00071	100.67	0.00108	nd	nd
168	1	37.5	0.235	70	2.06	nd	nd
169	2	95.5	0.00103	102	0.0012	nd	nd
170	1	56.5	0.0825	37	0.63	nd	nd
171	2	91	0.0047	99	0.003	26.8	nd
172	1	39.5	0.083	35.5	0.63	nd	nd
173	2	96.5	0.00032	97.5	0.00061	nd	nd
174	1	49.5	0.135	28	1.67	nd	nd
175	2	96	0.00395	99.5	0.0024	55	72%@46.4
176	1	63	0.1045	72	0.175	nd	nd
177	2	97.33	0.00165	99.5	0.0012	100%@100	nd
178	1	82.5	0.0395	96.5	0.0185	nd	nd
179	2	93	0.0067	99	0.0075	nd	nd
180	1	49.5	0.18	66.5	0.3	nd	nd
181	2	77	0.01015	91.5	0.044	nd	nd
182	2	96.5	0.0013	97	0.00075	6.92	nd
183	1	39.5	0.3	23.5	0.795	nd	nd
184	2	97	0.00066	95.5	0.0003	3.25	nd
185	1	49	0.1045	60.5	0.255	nd	nd
186	2	98.5	0.00205	99.5	0.0032	nd	nd
187	1	59	0.34	58.5	41579	nd	nd
188	1	91.5	0.0026	98	0.0026	nd	nd
189	1	77.5	0.0425	93.5	0.036	nd	nd
190	1	57	0.18	85.5	0.049	nd	nd
191	1	93	0.0015	98	0.00195	0%@100	nd
192	1	96	0.0007	97.5	0.00044	nd	nd
193	1	89	0.0097	97	0.0061	nd	nd
194	1	92.5	0.0023	98	0.00135	nd	nd
195	1	93.5	0.0005	99.5	0.00053	100%@100	nd
196	1	71.5		95		nd	nd
197	1	95.5	0.00046	99.5	0.00048	100%@100	nd
198	1	48.5	0.1025	87	0.084	nd	nd
199	1	72	0.073	93	0.03	nd	nd
200	1	89	0.0119	98.5	0.00325	nd	nd

201	1	94	0.0067	97.5	0.0039	0%@100	nd
202	1	88.5	0.0125	98	0.0054	nd	nd
203	1	97.33	0.00127	98	0.00072	nd	nd
204	1	95	0.00063	98	0.00145	nd	nd
205	1	48.5	0.185	82.5	0.0745	nd	nd
206	1	79	0.035	92	0.0255	nd	nd
207	1	94.5	0.00417	99.5	0.00475	nd	nd
208	1	96	0.00205	100	0.00067	nd	nd
209	1	60	0.1125	94	0.0315	nd	nd
210	1	80	0.023	94.5	0.0108	nd	nd
211	1	95.5	0.0053	99.5	0.00073	nd	nd
212	1	82.5	0.01967	99.33	0.00305	nd	nd
213	1	98	0.00034	101.5	0.00072	nd	nd
214	2	41.5	0.23	79.5	0.0645	nd	nd
215	2	42	0.305	59	0.285	nd	nd
216	1	85	0.00955	98.5	0.00615	52%@100	nd
217	1	97	0.00115	100	0.0004	0.7	nd
218	2	50.5	0.185	76.5	0.165	nd	nd
219	2	36	0.315	46	0.945	nd	nd
220	1	99	0.0012	97	0.00041	nd	nd
221	1	96.5	0.002	101	0.0048	nd	nd
222	2	46.5	0.265	62	0.605	nd	nd
223	1	55	0.082	90.5	0.052	nd	nd
224	2	73.5	0.036	97	0.02	nd	nd
225	1	49	0.23	63	0.545	nd	nd
226	1	94	0.0035	98	0.00255	nd	nd
227	1	81.5	0.0165	94	0.0175	nd	nd
228	1	46	0.23	79	0.082	nd	nd
229	1	66	0.025	87	0.0445	nd	nd
230	2	96.5	0.00315	98.5	0.0013	nd	nd
231	1	43	0.18	91.5	0.0585	nd	nd
232	1	97.5	0.00285	97.5	0.0031	nd	nd
233	1	96	0.00225	98.5	0.0013	nd	nd
234	2	81.5	0.0225	99.5	0.00435	nd	nd
235	1	98.5	0.00047	100.5	0.00044	1.44	nd
236	2	91.5	0.016	100	0.00155	nd	nd
237	1	97.5	0.00058	99.5	0.00055	100%@10	nd
238	1	98	0.00095	103	0.00082	nd	nd
239	1	98	0.00083	103.5	0.00069	nd	nd
240	1	45	0.195	91	0.08	nd	nd
241	2	89.5	0.015	99	0.00875	nd	nd
242	1	38.5	0.45	51	0.87	nd	nd

243	1	36	41518	78	0.12	nd	nd
244	2	26	0.255	74.5	0.0985	nd	nd
245	2	59.5	0.115	95	0.0066	nd	nd
246	2	40	0.205	87.5	0.034	nd	nd
247	3	91.5	0.01015	98.5	0.00205	100%@100	nd
248	1	90.5	0.00875	100	0.0012	nd	nd
249	1	88	0.0117	99	0.002	nd	nd
250	2	94.5	0.0019	99.5	0.00079	nd	nd
251	2	82	0.0215	87	0.054	nd	nd
252	1	46.5	0.3	37.5	14.305	nd	nd
253	1	97.5	0.00165	98.5	0.0025	nd	nd
254	2	94.5	0.00875	94	0.0185	nd	nd
255	1	37.5	0.26	58.5	4385	nd	nd
256	2	70.5	0.064	97.33	0.00565	nd	nd
257	3	89	0.01365	98	0.0028	nd	nd
258	3	63.5	0.084	97.5	0.00465	nd	nd
259	3	67	0.062	95.5	0.062	nd	nd
260	2	90	0.00865	93.5	0.0535	nd	nd
261	1	42.5	0.395	40	1.4	nd	nd
262	2	98.5	0.00155	98	0.00067	6.6	nd
262	1	50.5	0.245	37	1.51	nd	nd
264	2	96.5	0.00275	98.5	0.0034	36.7	nd
265	3	71	0.029	95.5	0.006	nd	nd
266	3	91	0.00633	100	0.00145	nd	nd
267	3	64	0.039	97.7	0.0016	nd	nd
268	3	76.5	0.093	99	0.01225	nd	nd
269	2	89.5	0.0125	93	0.01005	nd	nd
270	1	33.5	0.31	34	1.16	nd	nd
271	1	54	0.245	53.5	1.41	nd	nd
272	1	91	0.00705	95.5	0.00745	nd	nd
273	3	81		89		nd	nd
274	2	0	0.00745	0	0.002	nd	nd
275	2	92	0.0079	96.5	0.00435	nd	nd
276	2	73.5	0.021	95	0.0165	nd	nd
277	2	91	0.0064	99	0.0008	nd	nd
278	2	88.5	0.0079	99	0.0014	nd	nd
279	2	93	0.01225	98.5	0.0106	nd	nd
280	2	93.5	0.0088	97	0.0076	nd	nd
281	2	75.5	0.0635	99.5	0.0087	nd	nd
282	2	19.5	1.38	67.5	0.295	nd	nd
283	1	91.5	0.031	99.5	0.011	nd	nd
284	1	92.5	0.0195	95.5	0.00765	nd	nd

285	1	95	0.0034	99	0.00255	nd	nd
286	2	88	0.02	99.5	0.0013	nd	nd
287	2	83	0.027	99	0.00105	nd	nd
288	2	87.5	0.00595	98.5	0.0046	nd	nd
289	1	45.5	0.17	69	0.27	nd	nd
290	2	82	0.019	97	0.00565	nd	nd
291	3	0.5	1225	66	0.175	nd	nd
292	3	69	0.163	98	0.0084	nd	nd
293	2	43.5	0.265	92	0.029	nd	nd
294	2	52.5	0.07733	95	0.0275	nd	nd
295	1	89	0.018	98.5	0.00635	nd	nd
296	1	87	0.0111	98	0.0053	nd	nd
297	3	26	0.91	90	0.055	nd	nd
298	3	85	0.0205	98	0.00305	nd	nd
299	1	94.5	0.00395	101	0.00061	nd	nd
300	1	92	0.0073	100	0.00155	nd	nd
301	3	66	0.071	90.5	0.0495	nd	nd
302	3	48	0.1225	83	0.06	nd	nd
303	1	93	0.0051	97.5	0.007	nd	nd
304	1	95	0.00445	99	0.0049	nd	nd
305	1	93	0.00245	99.5	0.00093	nd	nd
306	1	97	0.00114	96.5	0.00057	nd	nd
307	1	14.5	0.535	19	0.54	nd	nd
308	2	92	0.01005	99	0.00155	nd	nd
309	1	94	0.00113	100	0.0015	nd	nd
310	1	52	0.195	29.5	1.03	nd	nd
311	2	95.5	0.0021	98	0.00125	nd	nd
312	1	54.5	0.12	74.5	0.295	nd	nd
313	2	92.5	0.00345	99.5	0.00415	nd	nd
314	1	94	0.0011	100	0.00073	nd	nd
315	1	90	0.01055	100	0.0045	19.4	nd
316	1	10.5	1.23	27	2.15	nd	nd
317	2	92.5	0.0027	99	0.0015	nd	nd
318	2	88.5	0.0092	97.5	0.00715	nd	nd
319	2	91	0.005	96.5	0.005	nd	nd
320	1	93	0.0019	99.5	0.0018	nd	nd
321	1	52	0.086	83	0.1495	nd	nd
322	2	97	0.00165	101	0.00138	nd	nd
323	2	93	0.00275	98	0.00905	nd	nd
324	2	95	0.00135	100	0.0024	nd	nd
325	2	88	0.0084	95	0.013	nd	nd
326	2	96	0.00375	97.5	0.0043	nd	nd

327	1	93	0.00555	101.5	0.00155	nd	nd
328	1	96	0.00325	99	0.0024	nd	nd
329	1	92	0.0088	97.5	0.0059	nd	nd
330	1	24	0.69	60	0.97	nd	nd
331	2	91	0.0076	100	0.00165	nd	nd
332	2	96	0.0018	104	0.0027	nd	nd
333	1	96	0.0055	102.5	0.0024	nd	nd
334	2	95.5	0.0021	101	0.0052	nd	nd
335	2	95.5	0.0015	99	0.0043	nd	nd
336	2	93.5	0.0035	101	0.0014	nd	nd
337	2	91	0.0021	101.5	0.00041	nd	nd
338	1	96.5	0.002	97.5	0.0026	nd	nd
339	1	93	0.0046	101	0.001	nd	nd
340	2	95.5	0.00175	99	0.00285	nd	nd
341	2	90.5	0.00935	99	0.0013	nd	nd
342	1	94	0.0021	99.5	0.0032	nd	nd
343	1	66	0.0595	92	0.024	nd	nd
344	2	95.5	0.00143	99.5	0.00135	nd	nd
345	1	48.5	0.15	90.5	0.0655	nd	nd
346	1	93.5	0.00435	101	0.00165	nd	nd
347	2	95.5	0.013	99	0.0037	nd	nd
348	2	94	0.013	98.5	0.0047	nd	nd
349	2	96.5	0.0018	98	0.0036	nd	nd
350	1	92	0.01	95	0.0019	nd	nd
351	1	93.5	0.0098	98.5	0.0016	nd	nd
352	1	82	0.047	93.5	0.031	nd	nd
353	2	98.5	0.00046	100	0.00098	nd	nd
354	1	99	0.00052	100.5	0.00044	nd	nd
355	1	98.5	0.00047	100	0.00025	nd	nd
356	1	65	0.0855	91.5	0.0235	nd	nd
357	2	98	0.00061	100.5	0.00155	nd	nd
358	1	94	0.0039	98.5	0.0039	nd	nd
359	1	92	0.0076	98	0.0025	nd	nd
360	1	85	0.019	96	0.013	nd	nd
361	1	91	0.0032	99	0.00145	nd	nd
362	1	94.5	0.00086	98.5	0.00083	nd	nd
363	1	95.5	0.00086	101	0.00037	nd	nd
364	1	61.5	0.044	90.5	0.017	nd	nd
365	1	71.5	0.02	89.5	0.0205	nd	nd
366	1	95	0.00064	99.5	0.00135	nd	nd
367	1	66.5	0.0405	98	0.016	nd	nd
368	1	60.5	0.058	96.5	0.01215	nd	nd

369	1	88	0.0115	97.5	0.011	nd	nd
370	2	93.5	0.00053	97.5	0.00043	nd	nd
371	1	96	0.00073	99	0.00106	nd	nd
372	1	95	0.00145	99	0.00125	nd	nd
373	1	93.5	0.00037	100.5	0.00066	nd	nd
374	1	96	0.00038	100.5	0.00057	nd	nd
375	1	77	0.043	99	0.0135	nd	nd
376	2	93	0.00199	99	0.0005	nd	nd
377	2	90	0.0065	99.5	0.00405	nd	nd
378	2	90.5	0.00525	98	0.00615	nd	nd
379	1	58	0.1045	93.5	0.045	nd	nd
380	1	79	0.01685	97.5	0.00635	nd	nd
381	1	74	0.0275	96	0.0195	nd	nd
382	1	87	0.07	99	0.00915	nd	nd
383	1	78.5	0.0865	96	0.0135	nd	nd
384	1	95.5	0.00945	99	0.00165	nd	nd
385	1	74	0.055	99.5	0.00735	nd	nd
386	2	96.5	0.00091	100.5	0.00098	1.45	nd
387	2	97	0.00077	100	0.00067	nd	nd
388	1	76	0.03	97.33	0.00825	nd	nd
389	1	20.5	0.405	90	0.051	nd	nd
390	1	66.5	0.0545	96	0.0195	nd	nd
391	1	23.5	0.355	92	0.037	nd	nd
392	1	42	0.114	96.5	0.00635	nd	nd
393	1	57.5	0.048	98.5	0.00225	nd	nd
394	1	98	0.0015	100	0.00094	nd	nd
395	1	96.5	0.0017	101	0.00056	nd	nd
396	1	37	0.355	97.5	0.0115	nd	nd
397	1	48.5	0.1485	98	0.00525	nd	nd
398	1	55	0.098	99	0.0016	nd	nd
399	1	0		20	5.77	nd	nd
400	2	34	0.825	86	0.0515	nd	nd
401	1	0		23	2.76	nd	nd
402	2	34.5	0.51	89	0.038	nd	nd
403	1	6.5		23.5	4.125	nd	nd
404	2	52.5	0.1385	96.5	0.0063	nd	nd
405	1	99.5	0.00034	101.5	0.00044	nd	nd
406	1	5		31	4.65	nd	nd
407	1		0.135	94.5	0.0099	nd	nd
408	2		0.139	82.5	0.08	nd	nd
409	2		1.27	78.5	0.081	nd	nd
410	1	8		20.5	5.77	nd	nd

S

411	1		0.1695	93	0.0225	nd	nd
412	1		0.00051	102.5	0.00044	nd	nd
413	2		0.0605	98	0.00345	nd	nd
414	2	67.5	0.0665	83.5	0.0595	nd	nd
415	2	46.5	0.245	81	0.0685	nd	nd
416	2	53	0.165	87.5	0.069	nd	nd
417	2	93.5	0.0022	99.5	0.0004	nd	nd
418	1	72	0.049	99	0.00265	nd	nd
419	1	44.5	0.12	92	0.0385	nd	nd
420	1	92.5	0.00605	100.5	0.0013	nd	nd
421	2	95.5	0.00129	99.5	0.00031	nd	nd
422	1	73.5	0.01125	98.5	0.00265	nd	nd
423	1	72	0.018	98	0.00415	nd	nd
424							
425							
426							
427							
428							
429							
430							
431							
432							
433							

nd = 未決定 * 1 = 極性，2 = 非極性，3 = 非鏡像異構物

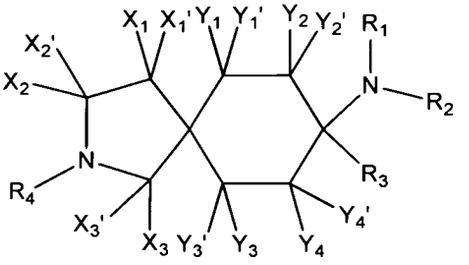
【0443】 如果上表中實驗數據總結給人之印象爲，根據本發明製備之各化合物具有相對地低受體親和力。則不能因而下結論這些化合物藥理上完全沒有活性。反之，應認爲這些測量結果多半與任意選擇之測試濃度1μM有關。也可以假設，在相應地較高濃度之下，例如在10μM，受體親和力也會有顯著地較高之值。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 具有通式(I)之化合物：



(I)

其中

Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4 及 Y_4'各自彼此獨立地由氫(-H)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、硝基(-NO_2)、醛基(-CHO)、R_0 基(-R_0)、R_0 基羰基(-C(=O)R_0)、醛基(-C(=O)H)、羧基(-C(=O)-OH)、R_0 基羧酸酯基(-C(=O)OR_0)、氨基羰基(-C(=O)NH_2)、R_0 基胺基羰基(-C(=O)NHR_0)、二 R_0 基胺基羰基(-C(=O)$N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、R_0 氧基(-OR_0)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0 基醯氧基(-OC(=O)R_0)、R_0 基氧基醯氧基(-OC(=O)OR_0)、R_0 基胺基醯氧基(-OC(=O)NHR_0)、二 R_0 基胺基醯氧基(-OC(=O)$N(R_0)_2$)、巰基(-SH)、R_0 基硫基(-SR_0)、磺酸基(-SO_3H)、R_0 基氧硫基或 R_0 基磺醯基(-S(=O)$_{1-2}$-R_0)、氨基氧硫基或氨基磺醯基(-S(=O)$_{1-2}NH_2$)、氨基(-NH_2)、R_0 基胺基(-NHR_0)、二 R_0 基胺基(-$N(R_0)_2$)、三 R_0 基三級-胺基(-$N^+(R_0)_3$)、二 R_0 基亞硝基(-$N^+(R_0)_2O^-$)、R_0 基醯胺基(-NHC(=O)R_0)、R_0 氧基醯胺基(-NHC(=O)OR_0)、氨基醯胺基(-NHC(=O)NH_2)、R_0 基胺基醯胺基(-NHC(=O)NHR_0)及二 R_0 基胺基醯胺基(-NHC(=O)$N(R_0)_2$)等組成之組群中所選出；或 Y_1 及 Y_1'，或 Y_2 及 Y_2'，或 Y_3 及 Y_3'，或 Y_4 及 Y_4'合起來代表橋氧基(=O)；

X_1、X_1'，X_2、X_2'，X_3 和 X_3'各自彼此獨立地代表氫(-H)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、三氟甲基(-CF_3)、R_5 基氧基(-OR_5)、R_5 基硫

基(-SR_5)、R_5基磺醯基(-SO_2R_5)、R_5基氧基磺醯基(-$S(=O)_2OR_5$)、氰基(-CN)、R_5基羧酸酯基(-$COOR_5$)、R_5基胺基羰基(-$CONR_5$)、R_6基R_7基胺基(-NR_6R_7)、或R_0基(-R_0)；或X_1及X_1'，或X_2及X_2'，或X_3及X_3'合起來代表橋氧基(=O)；

或X_1及X_2，或X_2及X_3合起來代表亞乙基至亞己基(-$(CH_2)_{2-6}$-)、其中各別之氫原子也可以被氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、三氟甲基(-CF_3)、R_5基氧基(-OR_5)、氰基(-CN)或含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic)所取代；或X_1及X_1'，或X_2及X_2'或X_3及X_3'合起來代表含3至6個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-6}-cycloaliphatic)，其中各別之氫原子也可以被氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、三氟甲基(-CF_3)、R_5基氧基(-OR_5)、氰基(-CN)或含1至6個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic)所取代；

R_0各自獨立地代表含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含3至12個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被含3至12個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含1至8個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)、被含1至8個碳原子之脂肪烴殘基取代之含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-C_{1-8}-aliphatic)、被芳香基取代之含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含3至8個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-heteroaryl)；

R_1 及 R_2 彼此獨立地代表氫原子或 R_0 基(-R_0)；或 R_1 及 R_2 合起來代表氧聯二亞乙基(-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-)、R_8 基亞胺基二亞乙基(-$CH_2CH_2NR_8CH_2CH_2$-)或亞丙基至亞己基(-$(CH_2)_{3-6}$-)；

R_3 代表 R_0 基(-R_0)；

R_4 代表氫原子或 R_{11} 基 Z 基 (-Z-R_{11})，

其中

Z 可以不存在或爲羰基(-C(=O)-)，氧硫基(-S(=O)-)或磺醯基(-$S(=O)_2$-)；且 R_{11} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基(-C_{1-6}-alkyl)，含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)或爲被含 3 至 6 個碳原子之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)，其中所述含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)中，環上之碳原子可被氧原子取代，而且所述含 1 至 6 個碳原子之烷基(-C_{1-6}-alkyl)、含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)、或被含 3 至 6 個碳原子之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)可爲未取代、被一次或多次取代，其取代基可以由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、巯基(-SH)、含 1 至 3 個碳原子之烷基氧基(-O-C_{1-3}-alkyl)及含 1 至 3 個碳原子之烷基硫基(-S-C_{1-3}-alkyl)等組成之組群中所選出；其中含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl)可被氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、巯基(-SH) 組成之組群中之一個或多個取代基取代；

R_5 各自獨立地代表氫原子或 R_0 基(-R_0)；

R_6 及 R_7 彼此獨立地代表氫原子或 R_0 基(-R_0)；或 R_6 及 R_7 合起來代表氧聯二亞乙基(-$CH_2CH_2OCH_2CH_2$-)、R_{10} 基亞胺基二亞乙基(-$CH_2CH_2NR_{10}CH_2CH_2$-)或亞丙基至亞己基(-$(CH_2)_{3-6}$-)；

R_8 代表氫原子，R_0 基(-R_0)或 R_0 基羰基(-C(=O)R_0)；

R_{10}代表氫原子或 含 1 至 6 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-6}-aliphatic) ；

其中

「脂肪烴殘基」分別爲一個支鍊或無支鍊，飽和或具有單一或多重不飽和，未被取代或被一次或多次取代之脂肪碳氫化合物基；

「環脂肪烴殘基」分別爲一飽和或具有單一或多重不飽和，未被取代或被一次或多次取代之脂環，單環或多環之碳氫化合物基；

其中關於「脂肪烴殘基」及「環脂肪烴殘基」,「一次或多次被取代」應理解爲意指一或數個氫原子，被由氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、硝基(-NO_2)、醛基(-CHO)、橋氧基(=O)、R_0 基(-R_0)、R_0 基羰基(-C(=O)R_0)、醛基(-C(=O)H)、羧基(-C(=O)OH)、R_0 基羧酸酯基(-C(=O)OR_0)、氨基羰基(-C(=O)NH_2)、R_0 基胺基羰基(-C(=O)NHR_0)、二 R_0 基胺基羰基(-C(=O)N(R_0)$_2$)、羥基(-OH)、R_0 基氧基(-OR_0)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0 基醯氧基(-OC(=O)R_0)、R_0 氧基醯氧基(-OC(=O)-OR_0)、R_0 基胺基醯氧基(-OC(=O)NHR_0)、二 R_0 基胺基醯氧基(-OC(=O)N(R_0)$_2$)、巰基(-SH)、R_0 基硫基(-SR_0)、磺酸基(-SO_3H)、R_0 基氧硫基或R_0基磺醯基(-S(=O)$_{1-2}$-R_0)、氨基氧硫基或氨基磺醯基(-S(=O)$_{1-2}$$NH_2$)、氨基(-$NH_2$)、$R_0$ 基胺基(-NHR_0)、二 R_0 基胺基(-N(R_0)$_2$)、三 R_0 基三級-胺基(-N^+(R_0)$_3$)、二 R_0 基亞硝基(-N^+(R_0)$_2O^-$)、R_0 基醯胺基(-NHC(=O)R_0)、R_0 氧基醯胺基(-NHC(=O)OR_0)、氨基醯胺基(-NHC(=O)NH_2)、R_0 基胺基醯胺基(-NHC(=O)NHR_0)、二 R_0 基胺基醯胺基(-NHC(=O)N(R_0)$_2$)、三 R_0 基矽烷基(-Si(R_0)$_3$)、二(R_0 基氧基)磷醯基(-PO(OR_0)$_2$)等組成之組群中所選出之取代基取代單次或多次；

「芳香基」分別獨立地代表具有至少含一芳香環之碳環系統，但在該環中不具雜原子，其中該芳香基可任選地與另外飽和，(部份)不飽和或芳香環系統融合一起，且每個芳香基可以未被取代，單次或多次被取代，其中在芳

香基之取代基可爲相同或不同，並且可以在該芳香基任意期望及可能之位置上；

「雜芳香基」代表一含 5、6 或 7 元之環狀芳香烴基，其包含 1、2、3、4 或 5 個相同或相異之雜原子，且該等雜原子係爲氮、氧或硫等原子；該雜環可爲未被取代或單次、多次被取代，其中如果於該雜環上發生取代時，該等取代基可爲相同或不同，且可在該雜芳香基任意期望及可能之位置上；其該雜環亦可爲雙環或多環系統之一部份；

其中關於「芳香基」及「雜芳香基」，「單個或多個被取代」應理解爲該環系統之一或數個氫原子，單次或多次，被由氟、氯、溴、碘、氰基(-CN)、硝基($-NO_2$)、醛基(-CHO)、橋氧基(=O)、R_0 基($-R_0$)、R_0 基羰基($-C(=O)R_0$)、醛基(-C(=O)H)、羧基(-C(=O)OH)、R_0 基羧酸酯基($-C(=O)OR_0$)、氨基羰基($-C(=O)NH_2$)、R_0 基胺基羰基($-C(=O)NHR_0$)、二 R_0 基胺基羰基($-C(=O)N(R_0)_2$)、羥基(-OH)、亞甲二氧基或亞乙二氧基($-O(CH_2)_{1-2}O-$)、R_0 基氧基($-OR_0$)、甲醯氧基(-OC(=O)H)、R_0 基醯氧基($-OC(=O)R_0$)、R_0 氧基醯氧基($-OC(=O)-OR_0$)、R_0 基胺基醯氧基($-OC(=O)NHR_0$)、二 R_0 基胺基醯氧基($-OC(=O)N(R_0)_2$)、巰基(-SH)、R_0 基硫基($-SR_0$)、磺酸基($-SO_3H$)、R_0 基氧硫基或 R_0 基磺醯基($-S(=O)_{1-2}-R_0$)、氨基氧硫基或氨基磺醯基($-S(=O)_{1-2}NH_2$)、氨基($-NH_2$)、R_0 基胺基($-NHR_0$)、二 R_0 基胺基($-N(R_0)_2$)、三 R_0 基三級-胺基($-N^+(R_0)_3$)、二 R_0 基亞硝基($-N^+(R_0)_2O^-$)、R_0 基醯胺基($-NHC(=O)R_0$)、R_0 氧基醯胺基($-NHC(=O)OR_0$)、氨基醯胺基($-NHC(=O)NH_2$)、R_0 基胺基醯胺基($-NHC(=O)NHR_0$)、二 R_0 基胺基醯胺基($-NHC(=O)N(R_0)_2$)、三 R_0 基矽烷基($-Si(R_0)_3$)、二(R_0 基氧基)磷醯基($-PO(OR_0)_2$)等組成之組群中所選出之取代基取代；其中任選存在下之氮環原子可各自被氧化(氮-氧化物)；

其形式爲一單一之立體異構物或其混合物，游離化合物及/或其生理上可相

容之鹽類及/或溶劑化物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中 Y_1',Y_2',Y_3'及 Y_4'各自代表氫原子。

3. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物，其中 R_0各自獨立地代表含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含 3 至 12 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基、雜芳香基、被含 3 至 12 個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)、被芳香基取代含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)、被含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基取代之含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-C_{1-8}-aliphatic)、被芳香基取代含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-aryl)或被雜芳香基取代含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8} -cycloaliphatic-heteroaryl)：其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基(N(CH_3)$_2$)等組成之組群中所選出。

4. 根據申請專利範圍第 1 項至第 3 項其中一項所述之化合物，其中 R_3代表含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被芳香基取代之含 1 至 3 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含 1 至 3 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-heteroaryl)或被含 5 至 6 個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含 1 至 3 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-C_{5-6}-cycloaliphatic)；其中

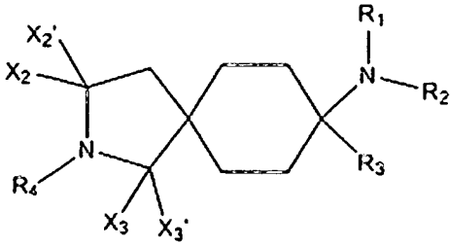
這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基(-$N(CH_3)_2$)等組成之組群中所選出；而且

X_1、X_1'，X_2、X_2'，X_3 和 X_3'各自彼此獨立地代表氫(-H)、氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、硝基(-NO_2)、三氟甲基(-CF_3)、R_5 基氧基(-OR_5)、R_5 基硫基(-SR_5)、R_5 基磺醯基(-SO_2R_5)、R_5 基氧基磺醯基(-$S(=O)_2OR_5$)、氰基(-CN)、R_5 基羧酸酯基(-$COOR_5$)、R_5 基胺基羰基(-$CONR_5$)、R_6 基 R_7 基胺基(-NR_6R_7)，或 R_0 基(-R_0)；或基 X_1 及 X_1'中之一個代表氫原子且另一個代表含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含 3 至 12 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被含 3 至 12 個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic)、被芳香基取代之含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)、被含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基取代之含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-C_{1-8}-aliphatic)、被芳香基取代之含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8} -cycloaliphatic-heteroaryl)；其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基(-$N(CH_3)_2$)；或 X_1 及 X_1'，或 X2 及 X_2'，或

X_3及X_3'合起來代表橋氧基(=O)；或X_1及X_1'合起來代表含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)，其可爲未取代、或被一個或多個由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、R_5基氧基(-OR_5)、R_5基硫基(-SR_5)、含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl)或氰基(-CN) 等組成之組群中，彼此獨立地選出之取代基取代。

5. 根據申請專利範圍第 1 項至第 4 項其中一項所述之化合物，其中Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及Y_4'各自代表氫原子。

6. 根據申請專利範圍第 1 項至第 5 項其中一項所述之化合物，其具有通式(3.1)



(3.1)

。

7. 根據申請專利範圍第 1 項至第 6 項其中一項所述之化合物，其中Y_1，Y_1'，Y_2，Y_2'，Y_3，Y_3'，Y_4及Y_4' 各自代表氫原子；

X_1、X_1'，X_2、X_2'，X_3及X_3' 代表氫原子；或X_2及X_2'，或X_3及X_3'合起來代表橋氧基(=O)；或X_1及X_1'合起來代表含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)；

R_0各自獨立地代表含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、含 3 至 12 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-12}-cycloaliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被含 3 至 12 個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-C_{3-12}-cycloaliphatic) 、被芳香基取代之含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-aryl)、被雜芳香

基取代之含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic-heteroaryl)、被含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基取代之含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-C_{1-8}-aliphatic)、被芳香基取代之含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-aryl)或被雜芳香基取代之含 3 至 8 個碳原子之環脂肪烴殘基(-C_{3-8}-cycloaliphatic-heteroaryl)；其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基(N(CH_3)$_2$)等組成之組群中所選出；

R_1 代表甲基；

R_2 代表氫原子或甲基；或

R_1 及 R_2 合起來形成一個環並且代表亞丙基至亞丁基(-(CH_2)$_{3-4}$-)；及

R_3 代表含 1 至 8 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-8}-aliphatic)、芳香基(-aryl)、雜芳香基(-heteroaryl)、被芳香基取代之含 1 至 3 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-aryl)、被雜芳香基取代之含 1 至 3 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-heteroaryl)或被含 5 至 6 個碳原子之環脂肪烴殘基取代之含 1 至 3 個碳原子之脂肪烴殘基(-C_{1-3}-aliphatic-C_{5-6}-cycloaliphatic)；其中這些基可爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基(N(CH_3)$_2$)等組成之組群中所選出；

R_4 代表氫原子或 R_{11} 基 Z 基(-Z-R_{11})，

其中

Z 可以不存在或爲羰基(-C(=O)-)，及

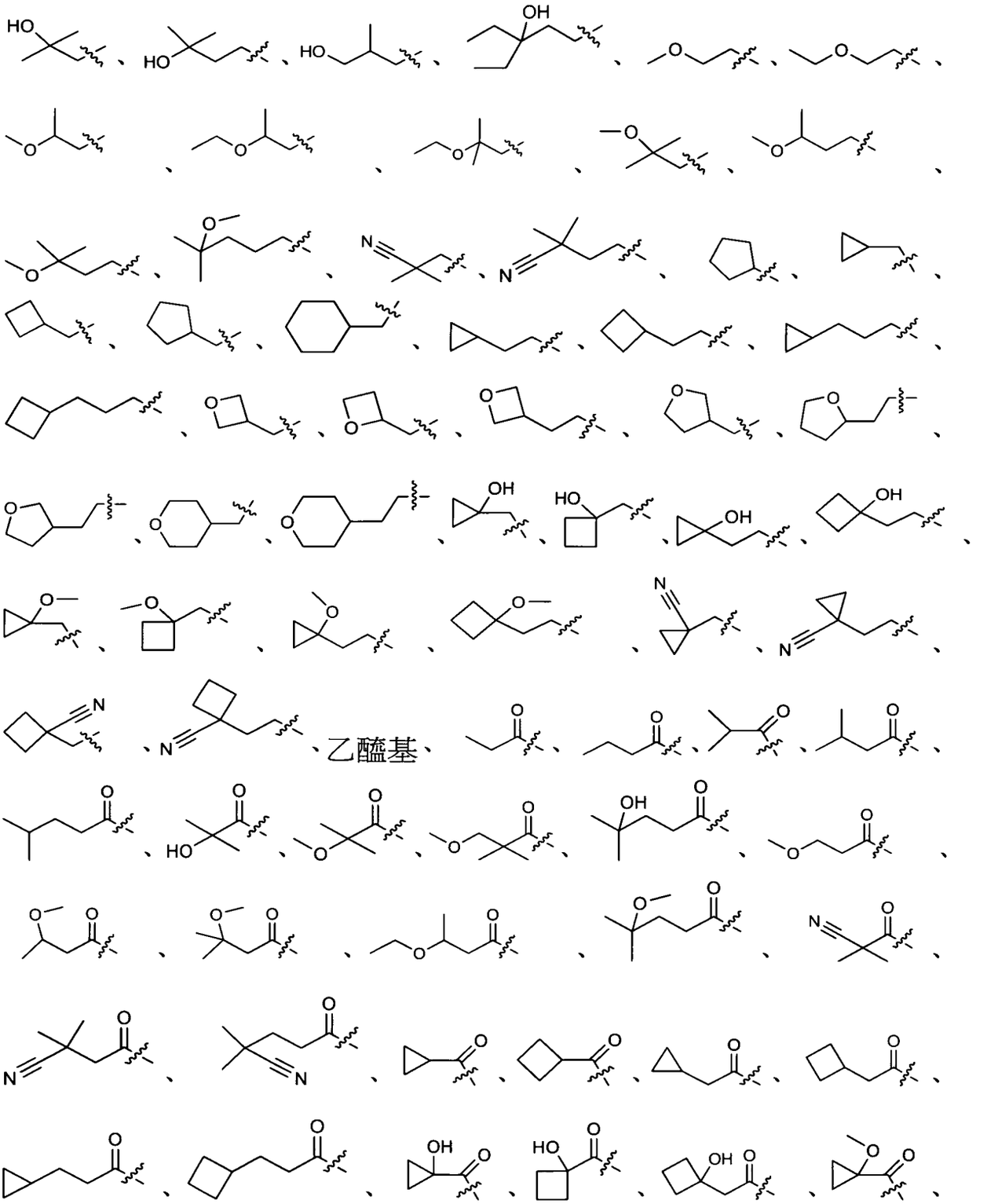
R_{11} 代表含 1 至 6 個碳原子之烷基(-C_{1-6}-alkyl)，含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)或爲被含 3 至 6 個碳原子之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl)，其中含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)中，環上之碳原子可被氧原子取代，而且含 1 至 6 個碳原子之烷基(-C_{1-6}-alkyl)、含 3 至 6 個碳原子之環烷基(-C_{3-6}-cycloalkyl)、或被含 3 至 6 個碳原子之環烷基取代之含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl-C_{3-6}-cycloalkyl) 可爲未取代、被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、巯基(-SH)、含 1 至 3 個碳原子之烷基氧基(-O-C_{1-3}-alkyl)及含 1 至 3 個碳原子之烷基硫基(-S-C_{1-3}-alkyl) 等組成之組群中所選出；其中含 1 至 3 個碳原子之烷基(-C_{1-3}-alkyl)可被一個或多個由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、氰基(-CN)、羥基(-OH)、巯基(-SH)等組成之組群中所選出之取代基取代。

8. 根據申請專利範圍第 1 項至第 7 項其中一項所述之化合物，其中 R_1 及 R_2 各自代表甲基。

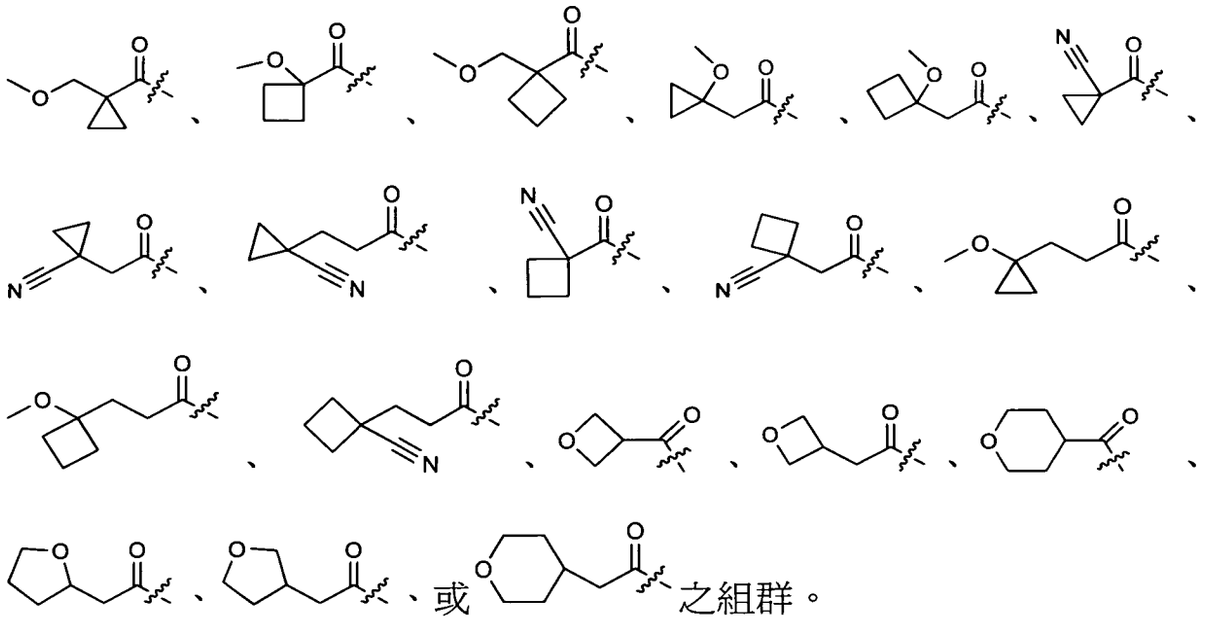
9. 根據申請專利範圍第 1 項至第 8 項其中一項所述之化合物，其中 R_3 係選自於包含有：苯基(phenyl)、苯甲基(benzyl)、2-噻吩基(2-thienyl)之組群，其等各自爲未取代、或被一次或多次取代，其取代基可以彼此獨立地由氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、氰基(-CN)、甲基(-CH_3)、乙基(-C_2H_5)、氨基(-NH_2)、硝基(-NO_2)、巯基(-SH)、三氟甲基(-CF_3)、羥基(-OH)、甲氧基(-OCH_3)、乙氧基(-OC_2H_5)及二甲胺基(N(CH_3)$_2$)等組成之組群中所選出。

10. 根據申請專利範圍第 1 項至第 9 項其中一項所述之化合物，其中

R_4 係選自於包含有：氫原子、甲基，乙基、正丙基(n-propyl)、異丙基(i-propyl)、正丁基(n-butyl)、仲丁基(s-butyl)、異丁基(iso-butyl)、叔丁基(t-butyl)、正戊基(n-pentyl)、仲戊基(s-pentyl)、異戊基(iso-pentyl)、



乙醯基、



11. 根據申請專利範圍第 1 項至第 9 項，該組中之其中一項化合物：

1; 2	8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-Benzyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
3; 4	(8-苯甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 (8-Benzyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine
5; 6	(8-苯甲基-3-甲基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 (8-Benzyl-3-methyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine
7; 8	1-[8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮 1-[8-Benzyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone
9	(8-苯甲基-3-丁基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 (8-Benzyl-3-butyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine
10; 11	1-[8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-Benzyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one

12	[8-苯甲基-3-(環戊基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Benzyl-3-(cyclopentylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
13	8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-Dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
14; 15	8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
16	8-丁基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-Butyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
17	8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
18; 25	二甲基-(8 噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺 Dimethyl-(8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine
19	二甲基-(3-甲基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺 Dimethyl-(3-methyl-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine
20	1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-丁烷-1-酮 1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-butan-1-one
21	(3-丁基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 (3-Butyl-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine
22	[3-(環戊基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(Cyclopentyl-methyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine

23	8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-2-氮螺環[4.5]癸-3-酮 8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one
24a/b	8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-2-氮螺環[4.5]癸-3-酮 8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one
26	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁烷-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
27	(8-苯甲基-3-丁基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 (8-Benzyl-3-butyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine
28; 29	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁烷-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
30	8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基-噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-(Dimethylamino)-8-(5-methyl-thiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
31	二甲基-[8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
32	1-[8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one

33	3-丁基-8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-Butyl-8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
34	8-(二甲基氨基)-3-甲基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-methyl-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
35	3-丁基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-Butyl-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
36	環丁基-[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲酮 Cyclobutyl-[8-dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methanone
37	環丙基-[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲酮 Cyclopropyl-[8-dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methanone
38	1-[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲基丙-1-酮 1-[8-Dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methylpropan-1-one

39	1-[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲基丁-1-酮 1-[8-Dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methylbutan-1-one
40	1-[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丙-1-酮 1-[8-Dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-propan-1-one
41	[3-(2-甲氧基乙基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(2-Methoxyethyl)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
42	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲氧基乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methoxyethanone
43	環丁基[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲酮 Cyclobutyl-[8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methanone
44	環丙基[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲酮 Cyclopropyl-[8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methanone

45	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲基丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methylpropan-1-one
46	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲基丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methylbutan-1-one
47	[3-(2-甲氧基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(2-Methoxyethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
48	2-環丙基-1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮 2-Cyclopropyl-1-[8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone
49	[3-(環丙基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(Cyclopropylmethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
50	2-環丁基-1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮 2-Cyclobutyl-1-[8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone

51	[3-(2-環丙基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(2-Cyclopropylethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
52	[3-(2-環丁基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(2-Cyclobutylethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
53	[3-(2-環丁基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(Cyclobutylmethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
54	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基] -4-甲基戊-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-4-methylpentan-1-one
55	3-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基-3-氧代丙腈 3-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethyl-3-oxopropionitrile
56	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-四氫-呋喃-3-基乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-tetrahydro-furan-3-ylethanone

57	(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-(氧環丁烷-3-基)-甲酮 (8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-(oxetan-3-yl)-methanone
58	1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-羰基)-環丙烷-1-甲腈 1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decane-3-carbonyl)-cyclopropane-1-carbonitrile
59	1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-4-甲氧基-4-甲基戊-1-酮 1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-methoxy-4-methylpentan-1-one
60	[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]四氫吡喃-4-基甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-tetrahydropyran-4-ylmethanone
61	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-羰基]-環丁烷-1-甲腈 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decane-3-carbonyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
62	3-環丙基-1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丙-1-酮 3-Cyclopropyl-1-[8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-propan-1-one

63	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methoxy-2-methylpropan-1-one
64	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-四氫-呋喃-2-基乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-tetrahydro-furan-2-ylethanone
65	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-4-羥基-4-甲基戊-1-酮 -1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-4-hydroxy-4-methylpentan-1-one
66	[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-(1-羥基環丁基)-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-(1-hydroxycyclobutyl)-methanone
67	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-氧代乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-oxoethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
68	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-氧代乙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-oxoethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile

69	3-環丁基-1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丙-1-酮 3-Cyclobutyl-1-[8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-propan-1-one
70	二甲基-[3-(氧環丁烷-3-基 - 甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[3-(oxetan-3-yl-methyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
71	二甲基-(8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-胺 Dimethyl-(8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-amine
72	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
73	1-(8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-乙酮 1-(8-Dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-ethanone
74	(3-丁基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 (3-Butyl-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine
75	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-四氫呋喃-2-基乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-tetrahydrofuran-2-ylethanone

76	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-氧代乙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-oxoethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
77	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-氧代乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-oxoethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
78	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-(氧環丁烷-3-基)-乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-(oxetan-3-yl)-ethanone
79	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-4-甲基戊-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-4-methylpentan-1-one
80	3-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基-3-氧代丙腈 3-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethyl-3-oxopropionitrile
81	[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]四氫吡喃-4-基-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-tetrahydropyran-4-yl-methanone

82	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-4-羥基-4-甲基戊-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-4-hydroxy-4-methylpentan-1-one
83	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-4-甲氧基-4-甲基戊-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-4-methoxy-4-methylpentan-1-one
84	[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-(1-羥基環丁基)-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-(1-hydroxycyclobutyl)-methanone
85	2-環丙基-1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮 2-Cyclopropyl-1-[8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone
86	2-環丁基-1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮 2-Cyclobutyl-1-[8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone
87	[3-(4-甲氧基-4-甲基戊基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(4-Methoxy-4-methylpentyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine

88	1-[8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
89	[3-丁基-8-(5-氯噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-Butyl-8-(5-chlorothiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
90	1-[8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
91	[3-丁基-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-Butyl-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
92	8-(環己基甲基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-(Cyclohexylmethyl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
93	1-[8-(環己基甲基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-(Cyclohexylmethyl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
94	[3-丁基-8-(環己基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-Butyl-8-(cyclohexylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine

95	1-[8-(環戊基甲基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-(Cyclopentylmethyl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
96	[3-丁基-8-(環戊基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 3-Butyl-8-(cyclopentylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
97	1-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-丁-1-酮 1-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-butan-1-one
98	(3-丁基-8-環戊基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 (3-Butyl-8-cyclopentyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-dimethylamine
99	環丁基-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-甲酮 Cyclobutyl-(8-cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-methanone
100	(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-環丙基甲酮 (8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-cyclopropylmethanone
101	(8-環戊基-3-(環丙基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基)-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-(cyclopropylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
102	[3-(環丁基甲基)-8-環戊基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(Cyclobutylmethyl)-8-cyclopentyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine

103	1-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-環丙基乙酮 1-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-cyclopropylethanone
104	[8-環戊基-3-(2-環丙基乙基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-(2-cyclopropylethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
105	2-環丁基-1-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-乙酮 2-Cyclobutyl-1-(8-cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-ethanone
106; 107	[3-丁基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]苯基甲酮 [3-Butyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-phenylmethanone
108; 109	1-[8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-(Azetidin-1-yl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
110; 111	1-[8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-(Azetidin-1-yl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
112; 113	8-(氮雜環丁烷-1-基)-3-丁基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷 8-(Azetidin-1-yl)-3-butyl-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decane

114	8-二甲基氨基-3-甲基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-Dimethylamino-3-methyl-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
115	3-丁基-8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 3-Butyl-8-dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
116	3-(環戊基甲基)-8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 3-(Cyclopentylmethyl)-8-dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
117	8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
118; 119	8-苯甲基-8-(二甲基氨基)-3-甲基-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-Benzyl-8-(dimethylamino)-3-methyl-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
120; 121	8-苯甲基-3-丁基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-Benzyl-3-butyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
122; 123	8-苯甲基-3-(環戊基甲基)-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-4-酮 8-Benzyl-3-(cyclopentylmethyl)-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-one
124	8-(二甲基氨基)-3-甲基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-methyl-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

125	3-丁基-8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-Butyl-8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
126; 127	3-(環戊基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclopentylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
128; 129	3-(2-環丁基乙基)-8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclobutylethyl)-8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
130; 131	3-(2-環丙基乙基)-8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclopropylethyl)-8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
132; 133	3-(環丁基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclobutylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
134; 135	3-(環丙基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclopropylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

136; 137	8-(二甲基氨基)-3-(2-四氫呋喃-2-基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-tetrahydrofuran-2-ylethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
138; 139	8-(二甲基氨基)-3-(四氫吡喃-4-基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
140; 141	8-(二甲基氨基)-3-(2-四氫呋喃-3-基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-tetrahydrofuran-3-ylethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
142; 143	8-(二甲基氨基)-3-[2-(氧環丁烷-3-基)-乙基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[2-(oxetan-3-yl)-ethyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
144; 145	1-[2-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
146; 147	8-(二甲基氨基)-3-(氧環丁烷-2-基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(oxetan-2-ylmethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

148; 149	8-(二甲基氨基)-3-(氧環丁烷-3-基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(oxetan-3-ylmethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
150; 151	1-[2-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
152; 153	8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
154; 155	8-(二甲基氨基)-3-甲基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-methyl-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
156; 157	3-丁基-8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-Butyl-8-(dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
158; 159	3-(環戊基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclopentylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

160	3-(環丙基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclopropylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
161	3-(環丁基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclobutylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
162	8-(二甲基氨基)-3-甲基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-methyl-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
163; 164	3-丁基-8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-Butyl-8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
165; 166	3-(環戊基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclopentylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
167; 168	3-(2-環丙基乙基)-8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclopropylethyl)-8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
169; 170	3-(環丁基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclobutylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
171; 172	3-(環丙基甲基)-8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclopropylmethyl)-8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

173; 174	3-(2-環丁基乙基)-8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclobutylethyl)-8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
175; 176	1-[2-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
177; 178	1-[2-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
179; 180	8-(二甲基氨基)-3 - [(1-羥基環丁基)-甲基] -8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[(1-hydroxycyclobutyl)-methyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
181	8-(二甲基氨基)-3 -(2-羥基-2-甲基丙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
182; 183	8-(二甲基氨基)-3 -(3-甲氧基-3-甲基丁基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(3-methoxy-3-methylbutyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

184; 185	8-(二甲基氨基)-3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基]-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[2-(1-methoxycyclobutyl)-ethyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
186; 187	8-(二甲基氨基)-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
188	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-四氫呋喃-3-基乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-tetrahydrofuran-3-ylethanone
189	[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-(氧環丁烷-3-基)-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-(oxetan-3-yl)-methanone
190	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲氧基-2-甲基-1-丙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methoxy-2-methylpropan-1-one
191	[3-(2-環丙基乙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(2-Cyclopropylethyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine

192	[3-(2-環丁基乙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(2-Cyclobutylethyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
193	1-[[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丁-1-醇 1-[[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclobutan-1-ol
194	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
195	3-環丁基-1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丙-1-酮 3-Cyclobutyl-1-[8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-propan-1-one
196	二甲基-[3-(氧環丁烷-3-基甲基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[3-(oxetan-3-ylmethyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
197	3-環丙基-1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丙-1-酮 3-Cyclopropyl-1-[8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-propan-1-one

198	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-羰基]-環丙烷-1-甲腈 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decane-3-carbonyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
199	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-羰基]-環丁烷-1-甲腈 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decane-3-carbonyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
200	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
201	二甲基-[8-苯基-3-(2-四氫呋喃-3-基乙基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[8-phenyl-3-(2-tetrahydrofuran-3-ylethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
202	[3-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(2-Methoxy-2-methylpropyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
203	[3-(3-環丁基-丙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(3-Cyclobutyl-propyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine

204	[3-(3-環丙基-丙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(3-Cyclopropyl-propyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
205	[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-(1-羥基環丙基)-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-(1-hydroxycyclopropyl)-methanone
206	1-[[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丙-1-醇 1-[[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclopropan-1-ol
207	1 - [[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基] - 甲基]- 環丁-1-醇 1-[[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclobutan-1-ol
208	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丁-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
209	[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-(1-羥基環丙基)-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-(1-hydroxycyclopropyl)-methanone

210	1-[[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丙-1-醇 1-[[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclopropan-1-ol
211	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
212	1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-(氧雜環丁烷-3-基)-乙酮 1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-(oxetan-3-yl)-ethanone
213	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基] -3-乙基戊-3-醇 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-ethylpentan-3-ol
214	1-[8-(二甲基氨基)-8-(噻吩-2-基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-(thiophen-2-ylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-butan-1-one
215; 216	8-(二甲基氨基)-3-[(1-羥基環丁基)-甲基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[(1-hydroxycyclobutyl)-methyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

217; 218	8-(二甲基氨基)-3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基] -8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[2-(1-methoxycyclobutyl)-ethyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
219; 220	8-(二甲基氨基)-3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(3-methoxy-3-methylbutyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
221; 222	8-(二甲基氨基)-3-(3-羥基-3-甲基丁基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
223	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-羥基-2-甲基丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-hydroxy-2-methylpropan-1-one
224; 225	8-(二甲基氨基)-3-(2-羥基-2-甲基丙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
226	4-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲基丁-2-醇 4-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methylbutan-2-ol

227	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲基丙-2-醇 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methylpropan-2-ol
228	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-羥基-2-甲基丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-hydroxy-2-methylpropan-1-one
229	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲基丙-2-醇 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methylpropan-2-ol
230; 231	4-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基丁腈 4-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethylbutyronitrile
232	4-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基-4-氧代丁腈 4-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethyl-4-oxobutyronitrile
233	4-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基-4-氧代丁腈 4-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethyl-4-oxobutyronitrile

234	8-環戊基-3-(2-環丙基乙基)-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-3-(2-cyclopropylethyl)-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
235	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-(1-甲氧基環丁基)-乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-(1-methoxycyclobutyl)-ethanone
236	3-(2-環丁基乙基)-8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclobutylethyl)-8-cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
237	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-(1-甲氧基環丁基)-乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-(1-methoxycyclobutyl)-ethanone
238	[3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-[2-(1-Methoxycyclobutyl)-ethyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
239	[3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基]-8 苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-[2-(1-Methoxycyclobutyl)-ethyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine

240	4-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基丁腈 4-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethylbutyronitrile
241; 242	8-(二甲基氨基)-3-[2-(氧環丁烷-3-基)-乙基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[2-(oxetan-3-yl)-ethyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
243	8-環戊基-3-(2-環丙基乙基)-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-3-(2-cyclopropylethyl)-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
244	8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-(氧環丁烷-3-基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-(oxetan-3-ylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
245	1-[2-[8-環戊基-8-(二甲基氨基)-2-氧代-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-[8-Cyclopentyl-8-(dimethylamino)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
246	8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-[2-(氧環丁烷-3-基)-乙基]-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-[2-(oxetan-3-yl)-ethyl]-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

247	1-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-(1-甲氧基環丁基)-乙酮 1-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-(1-methoxycyclobutyl)-ethanone
248	4-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基丁腈 4-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethylbutyronitrile
249	4-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基丁腈 4-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethylbutyronitrile
250	4-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基丁腈 4-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethylbutyronitrile
251; 252	8-(二甲基氨基)-3-(氧環丁烷-3-基甲基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(oxetan-3-ylmethyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
253	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丙-1-醇 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclopropan-1-ol

254; 255	8-(二甲基氨基)-3-(2-氧環丁烷-3-基)-乙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[2-(oxetan-3-yl)-ethyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
256	1-[2-[8-環戊基-8-(二甲基氨基)-2-氧代-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基] – 環丁烷-1-甲腈 1-[2-[8-Cyclopentyl-8-(dimethylamino)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
257	[8-環戊基-3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基]-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-[2-(1-methoxycyclobutyl)-ethyl]-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
258	4-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2,2-二甲基丁腈 4-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2,2-dimethylbutyronitrile
259	4-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2,2-二甲基-4-氧代丁腈 4-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2,2-dimethyl-4-oxobutyronitrile
260; 261	8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-(四氫呋喃-3-基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

262; 263	8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-(2-四氫呋喃-2-基乙基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-(2-tetrahydrofuran-2-ylethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
264	8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-(2-四氫呋喃-3-基乙基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-(2-tetrahydrofuran-3-ylethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
265	[8-環戊基-3-(四氫吡喃-4-基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
266	[8-環戊基-3-(3-甲基丁基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-(3-methylbutyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
267	1-[2-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-ethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
268	1-[2-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-乙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[2-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-ethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile

269; 270	8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-(四氫吡喃-4-基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
271	8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-(2-四氫呋喃-3-基乙基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-(2-tetrahydrofuran-3-ylethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
272	4-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲基丁-2-醇 4-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methylbutan-2-ol
273	[8-環戊基-3-(2-甲基丙基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-(2-methylpropyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
274	3-(環丁基甲基)-8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclobutylmethyl)-8-cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
275	3-(2-環丙基乙基)-8-甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclopropylethyl)-8-methylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
276	8-環戊基-3-(環丙基甲基)-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-3-(cyclopropylmethyl)-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

277	3-(環己基甲基)-8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(Cyclohexylmethyl)-8-cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
278	8-環戊基-3-(環戊基甲基)-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-3-(cyclopentylmethyl)-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
279; 280	8-(二甲基氨基)-3-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]-甲基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-methyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
281	3-丁基-8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-Butyl-8-cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
282	8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-甲基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-methyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
283	二甲基-[3-[2-(氧環丁烷-3-基)-乙基]-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[3-[2-(oxetan-3-yl)-ethyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
284	二甲基-[8-苯基-3-(四氫呋喃-3-基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[8-phenyl-3-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine

285	1-[2-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丙-1-醇 1-[2-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclopropan-1-ol
286	3,8-二環戊基-8-(二甲基氨基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3,8-Dicyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
287	8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基]-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-[2-(1-methoxycyclobutyl)-ethyl]-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
288; 289	3-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基丙腈 3-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethylpropionitrile
290	3-(2-環丙基乙基)-8-甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclopropylethyl)-8-methylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
291	(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-(氧雜環丁烷-3-基)-甲酮 (8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-(oxetan-3-yl)-methanone

292	[8-環戊基-3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-(3-methoxy-3-methylbutyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
293; 294	8-環戊基-8-(二甲基氨基)-3-[[(3S)-四氫呋喃-3-基]-甲基]-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Cyclopentyl-8-(dimethylamino)-3-[[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]-methyl]-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
295	二甲基-[3-[2-(氧環丁烷-3-基)-乙基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[3-[2-(oxetan-3-yl)-ethyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
296	二甲基-[3-(四氫呋喃-3-基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[3-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
297	1-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-甲氧基-2-甲基丙-1-酮 1-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-methoxy-2-methylpropan-1-one
298	[8-環戊基-3-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-(2-methoxy-2-methylpropyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine

299	[3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(3-Methoxy-3-methylbutyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
300	[3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-(3-Methoxy-3-methylbutyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
301	3-(8-環戊基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-甲基丙-1-醇 3-(8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-methylpropan-1-ol
302	[8-環戊基-3-(氧環丁烷-3-基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [8-Cyclopentyl-3-(oxetan-3-ylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
303	二甲基-[8-苯基-3-(四氫吡喃-4-基甲基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[8-phenyl-3-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
304	二甲基-[3-(四氫吡喃-4-基甲基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[3-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine

305	二甲基-[8-苯基-3-(2-四氫呋喃-2-基乙基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[8-phenyl-3-(2-tetrahydrofuran-2-ylethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
306	二甲基-[3-(2-四氫呋喃-2-基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[3-(2-tetrahydrofuran-2-ylethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
307; 308	3-(2-環丁基乙基)-8-甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclobutylethyl)-8-methylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
309	二甲基-[3-(2-四氫呋喃-3-基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-胺 Dimethyl-[3-(2-tetrahydrofuran-3-ylethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-amine
310	3-(8-二甲基氨基-2-氧代-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2,2-二甲基丙腈 3-(8-Dimethylamino-2-oxo-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2,2-dimethylpropionitrile
311	8-二甲基氨基-3-[(1-甲氧基環丁基)-甲基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Dimethylamino-3-[(1-methoxycyclobutyl)-methyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

312	8-二甲基氨基-3-[(1-甲氧基環丁基)-甲基]-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Dimethylamino-3-[(1-methoxycyclobutyl)-methyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
313	8-二甲基氨基-3-(2-乙氧基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Dimethylamino-3-(2-ethoxyethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
314	1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-3-甲氧基-3-甲基丁-1-酮 1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-methoxy-3-methylbutan-1-one
315	1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-3-甲氧基丙-1-酮 1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-methoxy-propan-1-one
316	3-(2-環丙基乙基)-8-甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclopropylethyl)-8-methylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
317	8-(二甲基氨基)-3-(3-甲氧基丁基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(3-methoxybutyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

318	8-(二甲基氨基)-3-(2-甲氧基丙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-methoxypropyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
319	3-[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2,2-二甲基丙腈 3-[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2,2-dimethylpropionitrile
320	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基-3-甲基丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methoxy-3-methylbutan-1-one
321	8-(二甲基氨基)-3-[(1-甲氧基環丁基)-甲基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[(1-methoxycyclobutyl)-methyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
322	8-(二甲基氨基)-3-[(1-甲氧基環丁基)-甲基]-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-[(1-methoxycyclobutyl)-methyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
323	8-(二甲基氨基)-3 -(2-甲氧基丙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-methoxypropyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

324	8-(二甲基氨基)-3-(3-甲氧基丁基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(3-methoxybutyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
325	8-(二甲基氨基)-3-(2-甲氧基乙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-methoxyethyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
326	8-(二甲基氨基)-3-(2-乙氧基乙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-ethoxyethyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
327	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methoxybutan-1-one
328	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methoxybutan-1-one
329	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methoxypropan-1-one
330	3-(2-環丙基乙基)-8-甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclopropylethyl)-8-methylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

331	3-(2-環丁基乙基)-8-甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-(2-Cyclobutylethyl)-8-methylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
332	8-(二甲基氨基)-3-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-methoxy-2-methylpropyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
333	2-環丁基-1-(8-甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-乙酮 2-Cyclobutyl-1-(8-methylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-ethanone
334	8-(二甲基氨基)-3-(2-乙氧基丙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-ethoxypropyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
335	8-(二甲基氨基)-3-(2-乙氧基丙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-ethoxypropyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
336	8-(二甲基氨基)-3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(3-methoxy-3-methylbutyl)-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

337	8-(5-氯噻吩-2-基)-8-(二甲基氨基)-3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-(dimethylamino)-3-(3-methoxy-3-methylbutyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
338	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-乙氧基丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-ethoxybutan-1-one
339	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-乙氧基丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-ethoxybutan-1-one
340	8-(二甲基氨基)-3-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-methoxy-2-methylpropyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
341	3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基]-8-甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 3-[2-(1-Methoxycyclobutyl)-ethyl]-8-methylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
342	環丁基-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲酮 Cyclobutyl-[8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methanone

343	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-甲基丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-methylpropan-1-one
344	1-[[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丙烷-1-甲腈 1-[[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
345	[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-(1-甲氧基環丙基)-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-(1-methoxycyclopropyl)-methanone
346	[3-(2-環丁基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-甲胺 [3-(2-Cyclobutylethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-methylamine
347	8-(二甲基氨基)-3-(2-四氫吡喃-4-基乙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(2-tetrahydropyran-4-ylethyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
348	8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-(2-四氫吡喃-4-基乙基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-(2-tetrahydropyran-4-ylethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

349	1-[[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丙烷-1-甲腈 1-[[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
350	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-四氫吡喃-4-基乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-tetrahydropyran-4-ylethanone
351	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-2-四氫吡喃-4-基乙酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-2-tetrahydropyran-4-ylethanone
352	1-[[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丙烷-1-甲腈 1-[[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
353	1-[[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丁烷-1-甲腈 1-[[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
354	1-[[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-(1-甲氧基環丁基)-丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-(1-methoxycyclobutyl)-propan-1-one

355	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-(1-甲氧基環丁基)-丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-(1-methoxycyclobutyl)-propan-1-one
356	[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-(1-甲氧基環丙基)-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-(1-methoxycyclopropyl)-methanone
357	1-[[8-(二甲基氨基)-2-氧代-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丁烷-1-甲腈 1-[[8-(Dimethylamino)-2-oxo-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
358	[3-[(1-甲氧基環丙基)-甲基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-[(1-Methoxycyclopropyl)-methyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
359	1-[[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丁烷-1-甲腈 1-[[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
360	1-[[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丙烷-1-甲腈 1-[[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclopropane-1-carbonitrile

361	1-[[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-甲基]-環丁烷-1-甲腈 1-[[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-methyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
362	1-[3-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-氧代丙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[3-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-oxopropyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
363	1-[3-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-氧代丙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[3-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-oxopropyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
364	1-(8-丁基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-環丙基乙酮 1-(8-Butyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-cyclopropylethanone
365	環丙基-(8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-甲酮 Cyclopropyl-(8-dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-methanone
366	1-(8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-3-甲基丁-1-酮 1-(8-Dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-methylbutan-1-one

367	1-(8-丁基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-3-環丙基丙-1-酮 1-(8-Butyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-cyclopropylpropan-1-one
368	1-(8-丁基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-4-甲氧基-4-甲基戊-1-酮 1-(8-Butyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-4-methoxy-4-methylpentan-1-one
369	[3-[(1-甲氧基環丙基)-甲基]-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-8-基]-二甲基胺 [3-[(1-Methoxycyclopropyl)-methyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-8-yl]-dimethylamine
370	8-(二甲基氨基)-3-(3-甲基丁基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-3-(3-methylbutyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
371	1-[3-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-氧代丙基]環丙烷-1-甲腈 1-[3-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-oxopropyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
372	1-[3-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-氧代丙基]環丙烷-1-甲腈 1-[3-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-oxopropyl]-cyclopropane-1-carbonitrile

373	1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-(1-甲氧基環丙基)-乙酮 1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-(1-methoxycyclopropyl)-ethanone
374	1-(8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-(1-甲氧基環丙基)-乙酮 1-(8-Dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-(1-methoxycyclopropyl)-ethanone
375	1-(8-丁基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-基)-2-環丁基乙酮 1-(8-Butyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)-2-cyclobutylethanone
376	8-二甲基氨基-3-(3-甲基丁基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Dimethylamino-3-(3-methylbutyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
377	8-二甲基氨基-3-(2-甲基丙基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Dimethylamino-3-(2-methylpropyl)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
378	8-二甲基氨基-3-(2-甲基丙基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Dimethylamino-3-(2-methylpropyl)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
379	(8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-基)-[1-(甲氧基甲基)-環丙基]-甲酮 (8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)-[1-(methoxymethyl)-cyclopropyl]-methanone

380	1-(8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-酮 1-(8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)-3-methoxy-2,2-dimethylpropan-1-one
381	(8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷-2-基)-[1-(甲氧基甲基)-環丁基]-甲酮 (8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)-[1-(methoxymethyl)-cyclobutyl]-methanone
382	(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-(1-(甲氧基環丁基)-甲酮 (8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-(1-methoxycyclobutyl)-methanone
383	(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-[1-(甲氧基甲基)-環丙基]-甲酮 (8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-[1-(methoxymethyl)-cyclopropyl]-methanone
384	1-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基- 3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-酮 1-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-3-methoxy-2,2-dimethylpropan-1-one
385	(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-[1-(甲氧基甲基)-環丁基]-甲酮 (8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-[1-(methoxymethyl)-cyclobutyl]-methanone

386	8-二甲基氨基-3-[2-(1-甲氧基環丙基)-乙基]-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Dimethylamino-3-[2-(1-methoxycyclopropyl)-ethyl]-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
387	8-二甲基氨基-3-[2-(1-甲氧基環丙基)-乙基]-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Dimethylamino-3-[2-(1-methoxycyclopropyl)-ethyl]-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
388	1-(8-丁基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-(1-甲氧基環丁基)-乙酮 1-(8-Butyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-(1-methoxycyclobutyl)-ethanone
389	1-(8-丁基-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2-四氫呋喃-3-基乙酮 1-(8-Butyl-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2-tetrahydrofuran-3-ylethanone
390	(8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-(1-甲氧基環丁基)-甲酮 (8-Dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-(1-methoxycyclobutyl)-methanone
391	[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-[1-(甲氧基甲基)-環丙基]-甲酮 [8-Dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-[1-(methoxymethyl)-cyclopropyl]-methanone

392	[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-[1-(甲氧基甲基)-環丁基]-甲酮 [8-Dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-[1-(methoxymethyl)-cyclobutyl]-methanone
393	1-[8-二甲基氨基-8-(5-甲基噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-酮 1-[8-Dimethylamino-8-(5-methylthiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methoxy-2,2-dimethylpropan-1-one
394	5-(8-二甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2,2-二甲基-5-氧代戊腈 5-(8-Dimethylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanenitrile
395	5-(8-二甲基氨基-8-噻吩-2-基- 3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-2,2-二甲基-5-氧代戊腈 5-(8-Dimethylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-2,2-dimethyl-5-oxopentanenitrile
396	[8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-[1-(甲氧基甲基)-環丙基]-甲酮 [8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-[1-(methoxymethyl)-cyclopropyl]-methanone
397	[8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-[1-(甲氧基甲基)-環丁基]-甲酮 [8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-[1-(methoxymethyl)-cyclobutyl]-methanone

398	1-[8-(5-氯噻吩-2-基)-8-二甲基氨基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-酮 1-[8-(5-Chlorothiophen-2-yl)-8-dimethylamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methoxy-2,2-dimethylpropan-1-one
399; 400	8-丁基-8-(二甲基氨基)-3-(2-四氫呋喃-3-基乙基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Butyl-8-(dimethylamino)-3-(2-tetrahydrofuran-3-ylethyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
401; 402	1-[2-[8-丁基-8-(二甲基氨基)-2-氧代-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丙烷-1-甲腈 1-[2-[8-Butyl-8-(dimethylamino)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclopropane-1-carbonitrile
403; 404	1-[2-[8-丁基 8-(二甲基氨基)-2-氧代-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙基]-環丁烷-1-甲腈 1-[2-[8-Butyl-8-(dimethylamino)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethyl]-cyclobutane-1-carbonitrile
405	1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-(1-甲氧基環丙基)-丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-(1-methoxycyclopropyl)-propan-1-one
406	8-丁基-8-(二甲基氨基)-3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基] -3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Butyl-8-(dimethylamino)-3-[2-(1-methoxycyclobutyl)-ethyl]-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

407	[8-(二甲基氨基)-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-[1-(甲氧基甲基)-環丁基]-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-[1-(methoxymethyl)-cyclobutyl]-methanone
408	2-環丙基-1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮 2-Cyclopropyl-1-[8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone
409; 410	8-丁基-8-(二甲基氨基)-3- [2-(氧雜環丁烷-3-基)-乙基]-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Butyl-8-(dimethylamino)-3-[2-(oxetan-3-yl)-ethyl]-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
411	[8-(二甲基氨基)-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-[1-(甲氧基甲基)-環丙基]-甲酮 [8-(Dimethylamino)-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-[1-(methoxymethyl)-cyclopropyl]-methanone
412	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-(1-甲氧基環丙基)-丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-(1-methoxycyclopropyl)-propan-1-one
413	8-丁基-8-(二甲基氨基)-3-[2-(1-甲氧基環丁基)-乙基]-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-Butyl-8-(dimethylamino)-3-[2-(1-methoxycyclobutyl)-ethyl]-3-azaspiro[4.5]decan-2-one

414	2-環丁基-1-[8-(二甲基氨基)-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-乙酮 2-Cyclobutyl-1-[8-(dimethylamino)-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-ethanone
415	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基-丙-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methoxy-propan-1-one
416	1-[8-(二甲基氨基)-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基]-3-甲基丁-1-酮 1-[8-(Dimethylamino)-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methylbutan-1-one
417	8-(二甲基氨基)-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-3-氮螺環[4.5]癸-2-酮 8-(Dimethylamino)-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-(3-methoxy-3-methylbutyl)-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
418	1-[8-二甲基氨基-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-氮螺環[[4.5]癸烷-3-基]-3-甲氧基-3-甲基丁-1 酮 1-[8-Dimethylamino-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl]-3-methoxy-3-methylbutan-1-one
419	3-甲氧基-1-(8-甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-丙-1-酮 3-Methoxy-1-(8-methylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-propan-1-one

420	2-環丁基-1-(8-甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-乙酮 2-Cyclobutyl-1-(8-methylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-ethanone
421	8-(二甲基氨基)-8-(5-氟噻吩-2-基)-3-[2-(1-甲氧基環丙基)-乙基]-3-氮螺環[4.5]癸-2 酮 8-(Dimethylamino)-8-(5-fluorothiophen-2-yl)-3-[2-(1-methoxycyclopropyl)-ethyl]-3-azaspiro[4.5]decan-2-one
422	2-環丙基-1-(8-甲基氨基-8-苯基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-乙酮 2-Cyclopropyl-1-(8-methylamino-8-phenyl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-ethanone
423	3-甲基-1-(8-甲基氨基-8-噻吩-2-基-3-氮螺環[4.5]癸烷-3-基)-丁-1-酮 3-Methyl-1-(8-methylamino-8-thiophen-2-yl-3-azaspiro[4.5]decan-3-yl)-butan-1-one
424	8-環戊基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸烷 8-Cyclopentyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decane
425	8-(5-氯-2-噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸-8-基]-二甲基胺 8-(5-Chloro-2-thiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl]-dimethylamine
426	[8-(5-氟噻吩-2-基)-2-氮螺環[4.5]癸-8-基]-二甲基胺 [8-(5-Fluorothiophen-2-yl)-2-azaspiro[4.5]dec-8-yl]-dimethylamine
427; 428	8-(氮雜環丁烷-1-基)-8-(2-噻吩基)-3-氮螺環[4.5]癸烷 8-(Azetidin-1-yl)-8-(2-thienyl)-3-azaspiro[4.5]decane

429, 430	8-氮雜環丁烷-1-基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸烷 8-Azetidin-1-yl-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decane
431	8-二甲基氨基-8-苯基-2-氮螺環[4.5]癸-3-酮 8-Dimethylamino-8-phenyl-2-azaspiro[4.5]decan-3-one
432; 433	8-丁基-8-二甲基氨基-2-氮螺環[4.5]癸-3-酮 8-Butyl-8-dimethylamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-one

其形式爲一單一之立體異構物或其混合物，游離化合物及/或其生理上可相容之鹽類及/或溶劑化物。

12. 一種藥品，其含有至少一根據申請專利範圍第 1 項至第 11 項其中一項所述之化合物，其形式爲一單一之立體異構物或其混合物，游離化合物及/或其生理上可相容之鹽類及/或溶劑化物，及於必要時合適之添加劑及/或輔助劑及/或於必要時其他之活性化合物。

13. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 11 項其中一項所述之化合物，其形式爲一單一之立體異構物或其混合物，游離化合物及/或其等生理上可相容之鹽類及/或溶劑化物，其用於治療疼痛。

14. 一種根據申請專利範圍第 1 項至第 11 項其中一項所述之化合物，其形式爲一單一之立體異構物或其混合物，游離化合物及/或其生理上可相容之鹽類及/或溶劑化物，用於製備藥品治療焦慮狀態、壓力及與壓力相關之症狀、憂鬱、癲癇、阿茲海默症、老年失智症、一般性認知功能障礙、學習及記憶障礙(作爲促智藥)、戒斷症狀、酒精及/或毒品及/或藥品濫用及/或依賴性、性功能障礙、心血管疾病、低血壓、高血壓、耳鳴、搔癢症、偏頭痛、聽力受損、腸蠕動不足、食物攝取障礙、厭食症、肥胖、運動障礙、腹瀉、惡病質、尿失禁，或作爲肌肉鬆弛劑、抗痙攣劑或麻醉劑，或用於治療時與一鴉片劑止痛藥或與一麻醉劑同時給藥，或用於

利尿作用或抗尿利鈉作用、抗焦慮，或用於調節運動活動，或用於調節神經傳導物質之釋放及用於治療與其相關之神經退化症，或用於治療戒斷症狀及/或用於降低對類鴉片之成癮可能性。